Série A, n° 1758
N° d'ordre : 935

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

J. LOPEZ-LOMBA

DOCTEUR EN MÉDECINE
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1re THÈSE — **Études expérimentales et critiques sur l'avitaminose.**

2e THÈSE. — **Propositions données par la Faculté.**

Soutenues le 13 juin 1923 devant la Commission d'examen.

MM. LAPIQUE, *Président.*
PORTIER } *Examinateurs.*
COMBES }

PARIS
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1923

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES ET CRITIQUES
SUR L'AVITAMINOSE

Série A, n° 1758
N° d'ordre : 935

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

J. LOPEZ-LOMBA

DOCTEUR EN MÉDECINE
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1re THÈSE. — **Études expérimentales et critiques sur l'avitaminose.**

2e THÈSE. — **Propositions données par la Faculté.**

Soutenues le 13 juin 1923 devant la Commission d'examen.

MM. LAPIQUE, *Président.*
PORTIER } *Examinateurs.*
COMBES }

PARIS
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1923

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen	MOLLIARD, *Professeur*.	Physiologie végétale.
Doyen honoraire . . .	P. APPELL.	
Professeurs honoraires.	P. PUISEUX.	
	VÉLAIN.	
	BOUSSINESQ.	
	PRUVOT.	
Professeurs.	ÉMILE PICARD. . . .	Analyse supérieure et algèbre supérieure.
	KŒNIGS.	Mécanique physique et expérimentale.
	GOURSAT	Calcul différentiel et calcul intégral.
	HALLER	Chimie organique.
	JOANNIS.	Chimie (Enseignement P.C.N.)
	JANET	Electrotechnique générale.
	WALLERANT.	Minéralogie.
	ANDOYER	Astronomie.
	PAINLEVÉ.	Mécanique analytique et mécanique céleste.
	HAUG	Géologie.
	H. LE CHATELIER . .	Chimie générale.
	Gabriel BERTRAND . .	Chimie biologique.
	Mme P. CURIE. . . .	Physique générale et radioactivité.
	CAULLERY.	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
	C. CHABRIÉ.	Chimie appliquée.
	G. URBAIN	Chimie minérale.
	Émile BOREL	Calcul des probabilités et Physique mathém.
	MARCHIS	Aviation.
	Jean PERRIN.	Chimie physique.
	ABRAHAM.	Physique.
	CARTAN	Mécanique rationnelle.
	Cl. GUICHARD. . . .	Géométrie supérieure.
	LAPICQUE.	Physiologie.
	GENTIL.	Géographie physique.
	VESSIOT	Théorie des groupes et calcul des variations.
	COTTON.	Physique générale.
	DRACH	Application de l'analyse à la géométrie.
	C. FABRY.	Physique.
	Charles PÉREZ. . . .	Zoologie.
	Léon BERTRAND . . .	Géologie appliquée et géologie régionale.
	DANGEARD.	Botanique.
	LESPIEAU	Théories chimiques.
	LEDUC	Physique théorique et physique céleste.
	MONTEL	Mathématiques générales.
	MAURAIN	Physique du globe.
	RABAUD	Biologie expérimentale.
	WINTREBERT	Anatomie et Physiologie comparées.
	HÉROUARD	Zoologie.
	Rémy PERRIER. . . .	Zoologie (Enseignement P.C.N.).
	SAGNAC.	Physique théorique et physique céleste.
	PORTIER	Physiologie.
	BLAISE.	Chimie organique.
	PÉCHARD	Chimie (Enseignement P.C.N.).
	AUGER.	Chimie analytique.
	M. GUICHARD. . . .	Chimie minérale.
	GUILLET	Physique.
Secrétaire	Daniel TOMBECK.	

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

A MON CHER MAITRE

M. LE DOCTEUR P. PORTIER

Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences de Paris
et à l'Institut Océanographique.

Témoignage d'affection et de reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE MON MAITRE

DASTRE

Ancien Professeur de Physiologie à la Sorbonne

Lopez-Lomba

INTRODUCTION

Ce travail est le résultat de quatre années d'études sur l'avitaminose. Au cours de ces années nous avons réalisé un très grand nombre d'expériences; mais pour deux raisons principales nous n'allons pas les exposer dans leur détail au cours de cette étude.

D'abord l'avitaminose constitue un sujet en pleine évolution qui occupe un grand nombre de travailleurs surtout depuis quelques années. Le nombre de travaux qui se publient chaque année sur la question est considérable et d'une année à l'autre la face de ce vaste problème des vitamines se trouve considérablement modifiée.

Certaines questions se trouvent posées actuellement d'une façon très différente de celle qui était encore permise il y a quelques années; il nous est donc arrivé que des expériences que nous avons faites il y a deux ou trois ans sont maintenant désuètes et ont perdu pour nous beaucoup de leur intérêt; nos idées sur les sujets étudiés ayant aussi beaucoup évolué. Nous avons donc estimé que ce travail aurait beaucoup perdu de sa clarté et de son unité, si nous l'avions surchargé de l'exposition de toutes les expériences que nous avons

réalisées, dont un certain nombre d'ailleurs sont devenues critiquables à l'heure actuelle.

Une deuxième considération nous a conduit à ne pas mettre en œuvre tous les protocoles de nos expériences. Si nous l'avions fait notre travail aurait pris un développement tel, que le coût actuel de l'impression aurait entraîné des dépenses impossibles à supporter pour nous en ce moment. Comme nous croyons que notre travail ne peut avoir un intérêt que comme étude d'ensemble, nous avons dû sacrifier l'exposition de beaucoup de détails expérimentaux à l'étude générale du sujet.

Nous nous faisons un devoir de remercier ici M. le Professeur Portier qui nous a initié dans l'étude de l'avitaminose et nous a permis de réaliser nos recherches au Laboratoire de Physiologie de l'Institut Océanographique. Nous lui manifestons également toute notre reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

Nous prions Mlle R. de Rorthays de croire à toute notre gratitude pour sa collaboration dévouée à nos travaux, et Mme Randoin et M. J. Alquier pour l'aide morale et matérielle qu'ils nous ont apportée.

M. le Professeur Lapicque a bien voulu accepter la présidence de notre thèse. Nous lui en exprimons ici nos remerciements bien sincères.

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES ET CRITIQUES
SUR L'AVITAMINOSE

CHAPITRE PREMIER

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Il y a quelques années, un chimiste français, célèbre à juste titre, avait émis l'idée que les aliments complexes que nous ingérons pourraient un jour être remplacés par une « pilule alimentaire » qui contiendrait tous les éléments indispensables obtenus par synthèse.

Il semble aujourd'hui qu'on soit encore bien loin de pouvoir réaliser ce mode d'alimentation, car dans cette pilule il serait indispensable d'introduire les vitamines, substances qui échapperont peut-être encore longtemps à l'analyse chimique et que celle-ci se montre incapable d'isoler, substances dont on ne connaît même pas la formule chimique brute.

Nous ne ferons pas ici l'historique de la découverte des vitamines qu'on trouvera sans peine dans l'un quelconque des travaux généraux sur la question et dont nous donnons les indications bibliographiques à la fin de ce travail. Nous préciserons seulement quelques

points qui auront leur intérêt pour la compréhension de ce qui va suivre.

D'abord sur quoi se base-t-on pour admettre l'existence de ces substances ? On se base d'une part sur le fait que les aliments traités par certains solvants ou par la chaleur ou par des substances absorbantes deviennent impropres à la conservation d'une nutrition normale, même lorsque le régime est parfait au point de vue énergétique, de la qualité et la quantité des albuminoïdes, des éléments minéraux, des hydrates de carbone, des graisses. D'autre part, on se base sur le fait que certaines substances se trouvant dans les aliments et qui sont entraînées par certains solvants ou absorbants suffisent à très petite dose pour permettre aux animaux de conserver une santé et une survie normales, quand ils reçoivent d'autre part tous les principes indispensables.

On pourrait faire remarquer que ce raisonnement comporte une part d'incertitude. On dit qu'un régime est déficient en vitamines, parce qu'on voit succomber l'animal qui le reçoit; mais ces vitamines, on n'a jamais pu les isoler; on ne les connaît que par leurs effets sur les êtres vivants. L'animal est en quelque sorte le seul réactif qui sert à les apprécier qualitativement et quantitativement.

Malgré tous les efforts tentés, ces agents restent très mystérieux, plus mystérieux même que les diastases, les agglutinines, etc., car ces vitamines ne manifestent pas leur action *in vitro*; elles ne sont décélables, nous

le répétons, que par l'intermédiaire de l'être vivant. Ces énormes difficultés ne doivent pas d'ailleurs nous arrêter. Seule l'expérimentation poursuivie avec méthode et acharnement apportera quelque lumière dans cette question encore si obscure.

L'étude des faits a montré qu'il convient de distinguer un certain nombre de vitamines dont le mode d'action diffère notablement. Au début, et tant qu'on n'étudia que les animaux situés en haut de l'échelle, il a suffi de ne considérer que trois vitamines : vitamines A ou antixerophtalmique, B ou antibéribérique, C ou antiscorbutique. Aujourd'hui, à mesure que les études s'approfondissent et s'étendent à toute l'échelle des êtres vivants, on est obligé, dans l'intérêt même de leur étude, de reconnaître l'existence d'autres vitamines.

Ainsi la vitamine A soluble dans les graisses nécessaires à la croissance du rat par exemple, doit être séparée de la vitamine antirachitique soluble aussi dans les graisses (Mc Collum, Simmonds, Becker et Shipley). En effet, on peut détruire le facteur A de l'huile de foie de morue par exemple, par douze à vingt heures d'oxydation sans lui faire perdre son pouvoir antirachitique, on connaît des substances comme l'huile de noix de coco qui ne contient pas de facteur A et qui guérit le rachitisme; l'huile de foie de morue contient un peu plus de facteur A que le beurre, mais elle est beaucoup plus riche que lui en vitamine antirachitique.

La famille des vitamines A va peut-être s'agrandir encore, car Evans et Bishop viennent de signaler qu'un

régime complet contenant les facteurs A et B permet chez les rats une croissance et un développement parfaits, mais que si le facteur A est introduit dans le régime sous forme d'huile de foie de morue on n'obtient pas de reproduction. Si on l'introduit sous forme de beurre, de laitue ou de luzerne, on obtient une reproduction normale. Il y aurait une vitamine nécessaire à la reproduction se trouvant dans le beurre et les feuilles des végétaux et ne se trouvant pas dans l'huile de foie de morue ni dans le jus d'orange.

La famille des vitamines B semble de même se composer de plusieurs membres. En effet, Mitchell, Emmett et Luros ont montré que la vitamine B nécessaire aux pigeons a de multiples caractères qui la différencient de la vitamine B nécessaire aux rats. Dans ce travail et uniquement dans le but d'éviter des longues périphrases, il est entendu que nous allons appeler vitamine B' celle qui est nécessaire aux rats.

Les vitamines B et B' diffèrent par les points suivants :

a) *Distribution.* — La pomme de terre ne contient pas de vitamine B (Chick et Hume); elle contient la vitamine B' (Mc Collum, Simmonds et Parsons). L'extrait aqueux d'oignons ne contient pas de B (Chamberlain, Vedder et Williams), elle est par contre très riche en facteur B'. Ceci s'applique en général aux végétaux verts, racines et tubercules.

b) *Solubilités.* — Le facteur B est assez soluble dans l'alcool absolu (Funk, Fraser et Stanton, Eijkman, Coo-

per). Le facteur B' est insoluble dans l'alcool absolu. B est soluble dans l'acétone et la benzine ((Mc Collum et Kennedy), B' est insoluble dans l'acétone et la benzine (Mc Collum et Simmonds).

c) *Adsorption et précipitation, chaleur.* — Les vitamines B et B' sont facilement précipitables par l'acide phosphotungstique, mais le précipité contenant la vitamine B conserve toute son action, tandis que celui contenant la vitamine B' est presque inactif. Le silicate d'alumine hydraté adsorbe la vitamine B qui reste active tandis qu'il rend inactive la vitamine B'. La vitamine B' est bien plus facilement détruite que la vitamine B lors des adsorptions ou des précipitations.

Par contre, la vitamine B' est bien plus résistante à la chaleur que la vitamine B, comme nous le verrons dans le chapitre II. Elle est aussi bien plus résistante aux alcalis chauds.

d) *Propriétés biologiques.* — L'absence de vitamine B' produit des troubles de l'ossification qui ne s'observent pas dans l'avitaminose B. La première n'agit pas par voie sous-cutanée tandis que la deuxième agit par cette voie. La levure de bière synthétise la vitamine B'; elle ne synthétise pas la vitamine B (Nelson, Fulmer et Cessna, Mac Donald, Eijkman). On verra, au cours de ce travail, d'autres différences qui existent entre ces deux vitamines.

Il semble donc qu'il y ait intérêt pour éviter des confusions et des contradictions apparentes, de spécifier, lorsqu'on parle de la vitamine B, s'il s'agit d'ex-

périences faites avec des pigeons ou avec des rats. En ce qui concerne les autres animaux, la question n'ayant pas encore été élucidée, nous parlerons de vitamine B sans vouloir préjuger s'il s'agit de la vitamine B nécessaire aux pigeons ou de la vitamine B' nécessaire aux rats.

Sugiura et Benedict, à la suite d'expériences faites avec des rats, ont suggéré, pour expliquer certains faits, que le petit lait contient une nouvelle vitamine qui n'existe pas dans la levure, qui n'est pas associée ni au lactose purifié ni aux constituants inorganiques du lait et qui serait nécessaire à la production convenable de lait par la mère.

La famille des vitamines devait comprendre encore des nouveaux membres à mesure que l'étude des besoins en vitamines s'étendait aux plantes supérieures, aux champignons, aux bactéries. On a démontré par exemple l'existence d'une vitamine D qui a pu être séparée par la terre à foulon des vitamines B. Cette vitamine D a été trouvée en particulier dans des champignons qui sont totalement dépourvus de vitamines B. Elle est nécessaire à la croissance de certains microorganismes (streptocoque, levure, etc.). On a démontré, d'autre part, que le bacille de Pfeiffer a besoin d'une vitamine V dont on connaît assez bien déjà la distribution et les propriétés.

La dénomination des vitamines au moyen de lettres est à notre avis extrêmement utile, car elle permet, après les avoir définies, de s'exprimer simplement en

évitant des longues phrases. Dans ce travail, nous ne craindrons pas d'employer cette terminologie de plus en plus admise par les auteurs qui s'occupent de ces questions.

Nous croyons utile de placer au début de ce travail un tableau sur la distribution des vitamines les plus connues, dans la nature (vitamines A, B et C). Nous l'avons établi en prenant les moyennes des résultats publiés par les différents auteurs. Le signe 0 indique que la substance est pratiquement dépourvue d'une vitamine donnée; le signe ++++ indique qu'elle en est très riche. Suivant la plus ou moins grande abondance de vitamines dans un aliment, on marque un nombre plus ou moins grand de croix, le maximum étant représenté par quatre croix.

Aliments végétaux

	A	B	C
1° *Végétaux inférieurs*			
Levure des brasseurs.....	o	++++	o
Levure de bière sèche	o	+++	o
— autolysée..	o	++	o
2° *Végétaux supérieurs*			
Graines			
Orge, pain complet, jaune du maïs	+	++	?
Pain blanc.....		(+)	
Pain de seigle.....	o	++	o
Avoine, riz entier, seigle	++	++	o
Farine d'avoine.....	o	+	o
Riz poli, tapioca, sagou farine blanche de maïs, farine d'orge.....	o	o	o
Embryon de maïs.....		+++	
Son de blé.....	o	+	o
Embryon de blé	++	++++	o
Endosperme de blé.....	o	o	o
Lentilles.....	o	+++	o
Haricots.....	?	+++	?
Soja.....		+	o
Graines de coton, de lin, de chanvre, de millet.....		++	
Pistaches de terre		++	
Pois sces et autres légumineuses sèches.....	(+)	++	o
Graines de tournesol ...			
Amandes.....			
Châtaignes, noix avelines			
Noix de coco.....		+	
Racines, tubercules, feuilles			
Navets	?	+++	
Betterave.....			
Jus de betterave	?	( )	
Choux seché.....			

Aliments végétaux (*suite*)

	A	B	C
Chou frais	++	+	+
Carottes nouvelles	++	+	+
Choux fleurs	+		+
Céleri	?	+	+
Carde, patates douces	+		?
Laitue	+	+	+
Oignons, rutabaga	?	+	+
Panais		+	?
Pois frais		+	+
Pommes de terre	+	+	+
Epinards		+	+
Luzerne	+	+	?
Trèfle	+	+	?
Haricots verts	+	+	+
Radis	o	+	o
Aubergines	?	+	?
Endives	+	?	
Pissenlit	+	+	+
Cresson	?	?	+
Fruits			
Pommes, poires, limons	?	+	+
Bananes	?	+	+
Raisin		+	+
Jus de raisin, raisin sec		+	+
Prunes	?	+	+
Citrons, oranges	+	+	+
Tomates	+	+	+
Ananas		+	+
Concombres	?	+	?
Fleurs			
Pollen de maïs		+	
Nectar	o	o	o
Produits végétaux			
Extrait de malt	o	o	o
Huile d'amandes	o	o	o
Huile de noix de coco	o	o	o
Huile de maïs	o	o	o
Huiles de noix, de lin, de sésame, d'olive	?	o	o
Huiles de palme, de coton	+	o	o

Aliments animaux

	A	B	C
Poissons			
Morue	+	+	?
Testicules de morue	+		
Laitances de poisson	+	++	?
Hareng, maquereau	++	++	?
Animaux de boucherie			
Cœur de bœuf ou de porc, viande de cheval	++	+	?
Thyroïde		++	
Cervelle	++	+++	(+)
Rognons	++	++	+
Muscle maigre	o	o	(+)
Foie	++	+++	+
Pancréas	o	+++	?
Placenta		+	
Thymus	+	++	o
Viande bouillie, bouillon	o	+	o
Huiles et graisses animales			
Huile de foie de morue	++++	?	o
Graisse de beurre	+++	o	o
Graisses de bœuf, de cheval	++	o	o
Graisse de mouton	+	o	o
Graisse de jaune d'œuf	+++ +	o	o
Huiles de poissons (baleine, etc.)	++	?	?
Saindoux	o	o	o
Graisse de porc	?	o	o
Suif	o	o	o
Produits animaux			
Beurre	[illegible]	o	o
Crème	++	+	(+)
Fromages	++	(+)	?
Lait condensé	++	[illegible]	o
Œufs	[illegible]	+	?
Blanc d'œuf	o	o	o
Lait écrémé, en poudre	[illegible]	+++	(+)
Lait non écrémé, en poudre	[illegible]	[illegible]	++
Petit lait	[illegible]	[illegible]	+
Miel		+	
Jaune d'œuf	[illegible]	[illegible]	

CHAPITRE II

ÉTUDE CRITIQUE DES RÈGLES QUI DEVRAIENT PRÉSIDER SYSTÉMATIQUEMENT A L'ÉTABLISSEMENT DES EXPÉRIENCES SUR L'AVITAMINOSE ET TECHNIQUE DE CES EXPÉRIENCES

Nous croyons indispensable — avant d'exposer les expériences que nous avons faites — de placer ici, avant tout, cette étude sur l'établissement des expériences sur l'avitaminose.

Il est vraiment regrettable pour l'avancement de la question des vitamines, que beaucoup d'auteurs aient tiré des conclusions, d'expériences critiquables ou établies dans des conditions qu'ils déterminent mal ou incomplètement.

Trop souvent des résultats en apparence contradictoires ont été publiés. Ceci est dû surtout à ce que les expérimentateurs ont oublié de tenir compte de tels ou tels facteurs, qui dominaient dans chaque cas particulier l'interprétation des phénomènes observés.

Ainsi, il nous semble utile d'énumérer les conditions expérimentales dans lesquelles, à notre avis, on doit se placer (comme nous l'avons d'ailleurs fait) pour étudier l'avitaminose, et d'exposer avec quelques détails l'étude critique d'une question capitale : la tech-

nique pour la préparation de la nourriture des animaux. Et ceci nous évitera des redites dans les chapitres suivants au cours de l'exposition de nos expériences.

1° Choix et préparation des animaux avant l'expérience

Des expériences comparatives — et surtout lorsqu'il s'agit du dosage des vitamines — doivent être faites avec des animaux de même âge, de même poids, et de même sexe (1). Pour les jeunes, il est indispensable de savoir si la mère était à un régime vitaminé pendant la grossesse et l'allaitement. Dans tous les cas, il est évident qu'il faut éliminer les animaux qui n'ont pas une croissance normale ou un poids normal pour leur âge, ceux qui semblent atteints de maladies parasitaires ou autres. Le moyen le plus sûr pour se mettre à l'abri de ces causes d'erreur et qui a été très souvent employé est de faire l'élevage des animaux d'expérience. Celui-ci est facilement réalisable pour quelques animaux de laboratoire.

Nous croyons utile — surtout quand on ne connaît pas le passé des animaux — de leur administrer des vitamines pendant les trois ou quatre jours qui précèdent le début de certaines expériences, dans le but de les rendre plus comparables. Par exemple, nous avons

1. On sait par exemple que les animaux adultes résistent mieux à l'avitaminose que les jeunes et que pour certaines espèces les femelles résistent mieux.

administré à chacun de nos cobayes, pendant trois jours de préparation, un gramme de levure de bière, deux grammes de beurre et trois centimètres cubes de jus de citron.

Mais quand toutes ces conditions sont remplies, le choix des animaux n'est pas terminé. Il y a parfois des différences individuelles qu'il faut éliminer.

En effet, certains animaux refusent totalement de manger. Nous avons eu des cobayes, au régime d'aliments purifiés, qui se sont laissés mourir de faim, tout en ayant leur mangeoire pleine, et d'autres qui pendant les premiers jours ne mangeaient que des quantités insignifiantes. On peut souvent éliminer cette difficulté en donnant pendant quelques jours une petite quantité de légumes hachés mélangés aux aliments purifiés. Avec les rats, les lapins, les pigeons, la même difficulté peut se présenter, mais elle est moindre, surtout pour ces derniers qu'on peut gaver.

Enfin on trouve parfois des individus qui, pour une cause qui nous échappe, ont une résistance inusitée à l'avitaminose, en particulier parmi les rats ne recevant pas de facteur A, et parmi les pigeons ne recevant pas de vitamine antibéribérique. Nous n'avons pas tenu compte de ces cas isolés.

2° Conditions de vie des animaux

Si les animaux sont placés dans des cages trop étroites, ils se trouveront dans des conditions anormales en ce qui concerne l'exercice musculaire. Leurs besoins nutritifs et leur métabolisme peuvent se trouver modifiés de ce fait.

Cette remarque s'applique surtout aux chats, aux chiens, aux singes, aux oiseaux. On connaît par exemple les difficultés qu'on a trouvées pour élever des poulets en cage. Il y a intérêt à sortir ces animaux de leur cage et à les laisser s'ébattre une heure ou deux par jour dans une vaste pièce ou dans une volière. On en profitera pour observer la démarche sur le sol, pour peser et prendre la température des animaux. Il faut surtout à ce moment surveiller les animaux qui recherchent avidement les insectes de toutes sortes.

Les rats, les cobayes et les lapins semblent par contre se développer normalement dans des cages relativement étroites.

Des conditions convenables d'aération et de température sont, de plus, nécessaires, car ce sont deux facteurs qui, par leur influence sur le métabolisme, peuvent fausser certains résultats. Nos animaux ont toujours été placés à une température qui n'a guère oscillé autour de 15°.

La lumière a certainement une importance considérable dans la nutrition. Il suffit de citer les expériences

récentes sur le rachitisme qui ont montré l'influence sur la nutrition des rayons solaires.

Dans l'ignorance où nous sommes encore du degré d'influence possible de ce facteur dans les diverses avitaminoses, car son étude n'est qu'ébauchée, il est prudent d'en tenir compte et d'exposer tous les animaux d'une expérience donnée au même éclairage.

De plus, il faudra tenir compte de la saison de l'année. On connaît en effet les variations saisonnières des organes génitaux des oiseaux non seulement en tant qu'organes de la reproduction, mais aussi en tant que glandes à sécrétion interne (Watson).

3° Différents points de vue auxquels on peut envisager l'étude des vitamines

Les expériences d'avitaminose poursuivent deux grands buts :

a) Recherches sur l'anatomie pathologique, la physiopathologie et la pathogénie. Celles-ci ne peuvent être réalisées qu'en supprimant de la nourriture d'un animal une ou plusieurs vitamines par les procédés que nous décrirons;

b) Recherches sur la distribution des vitamines dans la nature.

Il s'agit dans celles-ci de déterminer soit la présence qualitative, soit la présence quantitative des vitamines. Ce qui revient presque au même au point de vue expérimental, la seule différence étant que dans la recherche

quantitative on doit s'efforcer de donner la dose minima nécessaire et suffisante de substance ou d'extrait actif qui permet de ramener l'animal à la normale. Un excès de vitamines ne se manifeste par rien chez les animaux. Par exemple, vingt milligrammes par jour d'huile de foie de morue administrée à un rat de 60 grammes dont le poids diminuait par suite du manque du facteur A dans la ration font reprendre la croissance normale. Pour obtenir le même résultat il faut et il suffit de 300 milligrammes de beurre. Un excès de beurre ou d'huile de foie de morue aurait produit un résultat identique, et n'aurait permis aucune conclusion, tandis que quand on connaît les doses nécessaires et suffisantes on peut conclure que l'huile de foie de morue est quinze fois plus riche que le beurre en facteur lipo-soluble nécessaire à la croissance du rat.

Dans la recherche qualitative ou quantitative des vitamines deux sortes d'expériences peuvent être choisies : curatives ou préventives.

Prenons comme exemple le cobaye auquel on supprime la vitamine C. Au bout de quelque temps sa courbe de poids sera descendante. L'expérience curative consiste à lui administrer à ce moment du jus de citron, et sa courbe de poids sera redressée. Ou bien on attend l'apparition des symptômes de scorbut (hémorragies, douleur et gonflement des jointures, etc.), et on fait ingérer la substance étudiée pour voir si elle amènera la guérison.

Dans l'expérience préventive on nourrira le cobaye

avec des aliments dépourvus uniquement du facteur C et on lui fera ingérer dès le début la substance dont on veut connaître la richesse en vitamine antiscorbutique. Un centimètre cube et demi de jus de citron ou d'orange par exemple administré journellement suffit pour empêcher la production de tout symptôme pathologique chez un cobaye de 300 grammes.

Les expériences curatives ont des désavantages, car les aliments nouveaux introduits dans la ration peuvent par leur goût, les vitamines, ou autres substances qu'ils apportent, stimuler momentanément l'appétit. La courbe du poids peut se redresser passagèrement dans une proportion qui n'est pas toujours en rapport avec la quantité de vitamine apportée.

De plus, certaines substances dépourvues de vitamines et chimiquement bien définies peuvent faire disparaître ou améliorer les symptômes présentés par les animaux et faire croire à tort à une action spécifique qui ne résiste d'ailleurs pas à l'épreuve du temps (1).

Ces causes d'erreur n'existent pas dans les expériences préventives, qui devraient toujours être préférées pour le dosage biologique des vitamines. Mais l'expérience doit être prolongée suffisamment. Il est indispensable en effet de s'assurer que la quantité de vitamines apportée produit non seulement une crois-

1. Les pigeons béribériques peuvent ainsi être améliorés pendant quelques jours par l'ingestion ou l'injection sous la peau de pilocarpine, thyroxine, téthéline, hypoxanthine, uracile, allantoïne, uridine, acides nucléiques, bases puriques et pyrimidiques, strychnine, mélange de KCl et Na Cl, eau distillée, etc.

sance normale ou l'équilibre de poids chez les adultes, mais aussi qu'elle permet une reproduction normale et un élevage normal des petits par leur mère, au moins pendant une génération.

4° Examen des animaux pendant les expériences et façon de les nourrir

La variation du poids des animaux a été et est encore un des critériums les plus précieux pendant les expériences sur l'avitaminose.

La plus grande attention doit être prêtée à la pesée des animaux. Or, les variations du poids corporel sont en partie fonction des variations des ingesta. Ainsi, il est souvent indispensable pour l'interprétation des courbes de poids, de peser les aliments ingérés et dans certains cas de gaver les animaux, les pigeons en particulier.

Nous placerons ici la remarque suivante qui a son importance pour le dosage biologique des vitamines : lorsqu'on veut connaître la quantité de vitamines contenues dans une substance ou dans un extrait, on gagnera beaucoup en sûreté et en précision en surveillant leur ingestion, et le mieux est de les administrer par gavage ou à la pipette. Cette façon de procéder évite les pertes possibles de la substance étudiée quand celle-ci est mélangée aux aliments dans la mangeoire (1).

1. De plus surtout dans les expériences préventives il y a avantage à donner les substances à étudier et dont on veut mesurer

La température centrale est enfin très utile à connaître dans les expériences de l'avitaminose. En général, chez les animaux de laboratoire, elle n'est pas identique à la température prise dans l'ampoule rectale ou dans le cloaque. On constate souvent entre ces deux températures des écarts de deux degrés et plus. On ne devra donc introduire le thermomètre plus profondément dans l'intestin proprement dit.

5° Remarques concernant la nourriture

Les aliments doivent être adéquats aux animaux, c'est-à-dire que les divers constituants du régime doivent se trouver dans des proportions définies convenables pour chaque espèce. Il est évident qu'un chien et un lapin ne doivent pas voir figurer dans leur régime les protéines, les hydrates de carbone, les graisses, les sels et les aliments non digestibles dans les mêmes proportions (1). Or, pour connaître celles-ci, le moyen le plus rapide est d'analyser le régime qui se rapproche le plus de celui que l'animal prend dans les conditions normales. Il suffit ensuite de composer des régimes où tous les éléments entrent dans les mêmes proportions que dans le régime normal. On doit s'ef-

le contenu en vitamines, séparées de la nourriture. En effet quand elles sont mélangées à celle-ci, l'animal n'aura ingéré toutes les vitamines qu'à la condition d'avoir dès le début mangé complètement sa ration.

1. Ce sont leur valeur qualitative et leurs proportions qui importent surtout ; leur provenance a une importance moindre.

forcer de réaliser des régimes dont les déficiences soient bien connues; et en général il s'agit d'une seule déficience à la fois. Lorsqu'on produit des carences multiples, l'interprétation des phénomènes devient tout de suite très ardue. On sait par exemple aujourd'hui qu'une avitaminose donnée augmente les besoins pour les autres vitamines; que les sels administrés dans des proportions inadéquates produisent chez le rat par exemple une xérophtalmie; que les protéines du régime (dont les proportions en acides aminés sont mal équilibrées pour l'animal) entraînent un besoin plus grand de vitamines, etc.

Les aliments doivent être digestibles pour l'animal étudié et avoir un goût et une consistance qui par eux-mêmes ne lui déplaisent. De plus ils doivent se présenter sous un volume convenable pour l'espèce en expérience. Ceci veut dire qu'il faudra les additionner d'aliments non digestibles (papier filtre, gélose, etc.) surtout pour les herbivores. Il convient de donner du gravier aux oiseaux.

La nourriture devra être préparée aussi souvent que possible pour éviter son altération, sa dessiccation, sa fermentation. Les cages doivent être nettoyées et les mangeoires vidées et flambées journellement pour éviter le plus possible le développement des bactéries et des champignons entraînant parfois des fermentations des aliments qui peuvent fausser certaines expériences.

6° Technique de la préparation d'aliments dépourvus de vitamines

Le problème fondamental qui se présente à nous est la préparation de régimes complets à tous égards, mais dépourvus de vitamines. Ces régimes pourront ensuite être additionnés des différentes vitamines.

Deux méthodes s'offrent à nous. La première consiste à prendre des substances naturelles et à les dépouiller de leurs vitamines par l'action de solvants appropriés. La seconde consistera à détruire les vitamines par l'action d'agents chimiques ou physiques (chaleur, acides, alcalis, oxygène, etc.).

A) Technique de préparation d'aliments purifiés, dépourvus de vitamines par les solvants

A la base de l'établissement de cette technique se trouvent nos connaissances sur les solvants des vitamines. Nous les avons résumées dans la tableau suivant :

	Soluble dans :	Pratiquement insoluble dans :
Vitam. A.	Ether sulfurique. Alcool absolu. Graisses. Dissolvants des graisses.	Eau.
Vitam. B.	Eau. Eau acidulée. Alcool dilué. Huile d'olive. Acide oléique.	Ether sulfurique. Alcool absolu. Graisses. Dissolvants des graisses.
Vitam. C.	Eau. Alcool éthylique. Alcool + acide citrique. Acétone.	Ether de pétrole. Ether sulfurique. Alcool butylique. Benzène. Acétone. Chloroforme. Acétate d'éthyle. Graisses.

Nous ferons suivre ce tableau des remarques suivantes : 1° La vitamine A n'est soluble dans l'éther que quand elle est véhiculée par les graisses (beurre, huiles animales, etc.). Elle ne peut être extraite des plantes que quand celles-ci ont été traitées préalablement par l'alcool absolu. D'après Mc Collum, elle serait un peu soluble dans l'eau, puisque le lait complètement dégraissé la contient en petite quantité. Cependant, les expériences de Mac Collum, Simmonds et Steenbock qui disaient avoir extrait en partie le facteur A du beurre par l'eau, n'ont pas pu être répétées avec succès par Steenbock, Boutwell et Kent, ni par Drummond. 2° Le

meilleur solvant des vitamines B est l'eau acidulée par l'acide acétique. L'alcool dilué les dissout dans une proportion qui est en rapport avec sa teneur en eau. Comme nous l'avons dit, la vitamine B est assez soluble dans l'alcool absolu, tandis que la vitamine B' y est pratiquement insoluble. Enfin, fait difficilement compréhensible, la vitamine B' ne serait soluble dans la benzine que lorsqu'elle a été auparavant absorbée par la dextrine (Mc Collum).

Ces faits étant connus, nous allons indiquer la technique de préparation des aliments sans vitamines, technique que nous avons suivie nous-même pour les substances que nous avons introduites dans nos régimes.

1° *Purification des protéines*

Dans la pratique deux sources de protéines ont été surtout employées : la caséine et la viande de bœuf; viennent ensuite le blanc d'œuf, la lactalbumine, l'ovovitelline et la gliadine. L'edestine présente l'inconvénient de nécessiter des trop longues manipulations pour être purifiée. La globuline des graisses de coton n'a pas pu être libérée de son facteur B.

a) *Caséine*. — Pour l'obtenir soi-même à partir du lait il suffit de la précipiter par l'HCl dilué. Après l'avoir pressée à la presse hydraulique, délayée dans un peu d'eau et repressée, elle sera séchée par un courant d'air à 60°. On obtient ainsi une caséine qui ne contient pas le facteur B' (Osborns, Wakeman et Ferry).

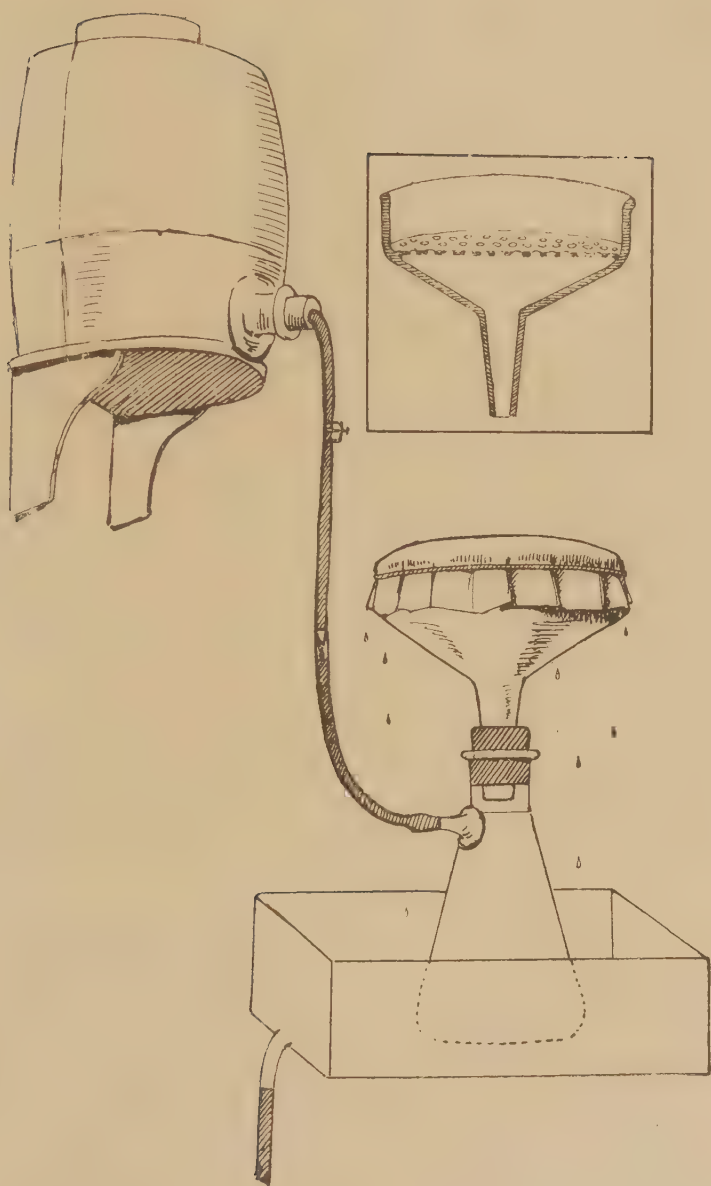
Lorsqu'on emploie la caséine du commerce, il est prudent de la débarrasser avec certitude des vitamines B et C. Le moyen le plus pratique et le moins coûteux est de la laver avec une solution d'acide acétique à 2 0/0 dans l'eau distillée. Nous avons effectué un lavage continu par un courant de cette solution acide traversant la caséine de bas en haut. Le schéma ci-joint donnera une idée du dispositif. La caséine est placée dans un grand entonnoir en porcelaine à fond plat percé de trous sur lesquels on place une rondelle de papier filtre. A la partie supérieure, l'entonnoir est fermé hermétiquement par un autre papier filtre recouvert de tarlatane. Un goutte-à-goutte permet de régler l'écoulement.

Nous avons ainsi lavé la caséine pendant sept jours en faisant passer, pour deux kilos de caséine, vingt litres par jour les trois premiers jours et dix litres chacun des quatre derniers. La caséine est séchée ensuite par un courant d'air.

L'épreuve physiologique nous a montré qu'elle est alors dépourvue de vitamines B. *A priori* elle doit l'être aussi du facteur C, étant donné la solubilité de celui-ci dans l'eau acidulée.

Pour extraire le facteur A de la caséine, on la fait bouillir à trois reprises dans quatre parties d'alcool absolu (condensateur à reflux) pendant une heure, en filtrant par le vide après chaque traitement, pour bien extraire la vitamine A avec les graisses.

b) *Viande de bœuf.* — Le muscle de bœuf réduit en



pulpe est bouilli quelques minutes avec trois fois son poids d'eau, filtré et passé à la presse hydraulique. On lave avec une grande quantité d'eau bouillante. Certains auteurs répètent une deuxième fois cette opération, mais il a été démontré qu'un seul traitement suffit, le muscle de bœuf contenant peu de facteur B. On sèche à l'étuve ou mieux par un courant d'air.

Le résidu sec peut être alors traité par l'alcool comme la caséine pour le débarrasser du facteur A.

c) *Blanc d'œuf.* — Présente l'avantage d'être pratiquement dépourvu de vitamines. Il suffit donc de le faire coaguler dans l'eau pour l'incorporer facilement aux autres constituants du régime. Mais étant déficient en tyrosine, il faudra ajouter cet acide aminé à la ration.

d) *Lactalbumine* (1). — Il faut effectuer les opérations suivantes : précipiter la caséine du lait écrémé par HCl dilué. Filtrer. Chauffer le filtrat à 100°. Chasser l'HCl du coagulum obtenu, par l'eau bouillante. Extraire le lactose encore adhérent par l'alcool à 50°. Traiter par l'alcool absolu (pour extraire le facteur A), presser et sécher.

e) *Ovovitelline.* — Les jaunes d'œuf (qui contiennent les facteurs A et B), additionnés de leur volume d'une solution de NaCl à 10 0/0, sont agités avec un égal volume d'éther dans l'entonnoir à séparation. La couche aqueuse est encore agitée avec l'éther et fil-

1. Seuls Osborne, Wakeman et Ferry, ont étudié la technique de purification de cette protéine et des deux suivantes, que nous résumons ici rapidement. On cherche par ces purifications à débarrasser ces substances des facteurs A et B.

trée. Dialyser six jours. Le précipité obtenu est recueilli et lavé une nuit. Il est dissous dans la solution de Na Cl, filtré et traité deux fois avec l'alcool à 95°, deux fois avec l'alcool absolu, une fois avec l'éther et séché.

f) *Gliadine.* — Le gluten blanc contient très peu de facteur B. Le traitement peut être donc simplifié : dissoudre le gluten (préalablement lavé), dans l'alcool 70° chaud. Filtrer. Jeter le filtrat, concentré jusqu'à consistance de sirop, dans l'eau à 0° pour précipiter la gliadine.

La redissoudre dans de l'alcool 70° et verser la solution dans un excès d'alcool fort pour reprécipiter. Digérer enfin dans l'alcool absolu puis dans l'éther et sécher.

2° *Purification des hydrates de carbone*

La purification des hydrates de carbone est bien plus simple que celle des protéines. Certains produits commerciaux peuvent même être employés tels qu'on les trouve.

Nous avons donné la préférence à ceux-ci, parmi lesquels nous citerons l'amidon de riz des blanchisseuses, et le saccharose. Le premier par son origine ne contient déjà pas de vitamines; le saccharose raffiné du commerce n'en contient pas par suite des traitements industriels qu'il subit.

La dextrine pourra être cristallisée une fois (1). L'a-

1. On pourra préparer soi-même la dextrine à partir de l'ami-

midon de maïs commercial ne contient pratiquement pas de vitamine nécessaire à la croissance des rats. Pour plus de sûreté, lorsqu'on l'emploiera dans les expériences avec des pigeons carencés en vitamine antibéribérique, on pourra le traiter comme la caséine. Ces remarques s'appliquent aussi à la fécule de pommes de terre.

La farine d'haricots que nous avons employée dans les régimes des cobayes carencés en facteur C, ou la farine de soja ne peuvent contenir que des quantités minimes de cette vitamine. Par mesure de précaution, les expérimentateurs ont fait subir à cette dernière un traitement physique : le chauffage à l'autoclave à 120°. Nous avons traité la farine de haricots par simple ébullition à l'air pendant une heure.

3° *Purification des graisses*

Pour les graisses on trouve la difficulté suivante :

a) Lorsqu'on veut supprimer le facteur A de la ration, on y introduit les huiles végétales raffinées qui n'en contiennent pas : huiles d'olive, de graines de coton, de graines de lin, de noix de coco, d'amandes, de grains de maïs, etc. Le saindoux peut contenir — quand l'animal a reçu une nourriture riche en facteur A — des quantités appréciables de cette vitamine. Il faut donc par mesure de précaution le faire digérer

don, qu'il suffira d'humecter avec une solution d'acide citrique à 1 o/o et de chauffer à l'autoclave une heure et demie à 120°.

à trois reprises de dix ou douze heures avec de l'alcool absolu chaud.

Il vaut mieux de même ne pas employer sans purification des margarines végétales du commerce, car les marchands les additionnent souvent de petites quantités de beurre pour leur donner un peu le goût de celui-ci.

b) Lorsqu'on veut introduire dans la ration le facteur A, il y a tout avantage à y introduire les graisses sous forme de beurre purifié, de gras de jaune d'œuf, d'huile de poissons (morue, baleine, etc.), de graisse de bœuf ou de mouton.

Le beurre est purifié par les auteurs américains et anglais par centrifugation. Nous avons obtenu des résultats satisfaisants en le filtrant sur papier filtre ordinaire à l'étuve à 40°. En recueillant le filtrat sur un petit vase d'où le beurre s'écoule par trop plein, on sépare la partie aqueuse qui contient une petite quantité de facteur B. Sur les filtres il reste une masse contenant les constituants du lait qui ont passé en partie avec le beurre lors de sa fabrication, surtout de la caséine.

4° *Substances complémentaires des régimes purifiés. Mélanges des sels*

Chaque régime, surtout lorsqu'il s'agit d'aliments purifiés par les solvants, doit être complété par un mélange convenable de sels. Ainsi, les auteurs qui étudient les vitamines ont toujours porté une attention spéciale aux sels qu'il faut ajouter à la ration dans les différents cas.

Nous avons employé pour compléter la caséine le petit lait désalbuminé artificiel dont Osborne et Mendel ont donné la formule. Ce mélange, qui est qualitativement le plus complet, ajouté aux rations en proportions convenables, peut servir aussi à compléter les déficiences en sels du blanc d'œuf, la lactalbumine, l'ovovitelline, la gliadine et la viande purifiée. Certains auteurs croient utile cependant dans ce dernier cas de l'employer à parties égales avec le mélange de Rohman. Voici la composition de ces deux mélanges :

Mélange de Rohman		Lait désalbuminé artificiel (Osborne et Mendel)	
$(PO^4)^2Ca^3$	10 gr.	CO^3Ca	134,8
Po^4HK^2	37 gr.	CO^3Mg	24,2
Na Cl	20 gr.	CO^3Na^2	34,2
Citrate de Na	15 gr.	CO^3K^2	141,3
Citrate de Mg	8 gr.	PO^4H^3	103,2
Lactate de Ca	8 gr.	HCl	53,4
Citrate de Fe	2 gr.	SO^4H^2	9,2
		Acide citrique + H^2O	111,1
		Citrate de Fe + 1,5 H^2O	63,4
		KI	0,020
		SO^4Mn	0,079
		Na F	0,248
		$(SO^4)^2Al^2K^2$	0,245

Pour préparer le lait désalbuminé artificiel, au mélange préalable des acides on ajoute les sels (les quatre derniers pouvant être incorporés sous forme de solutions), on sèche à l'étuve à 100° et on pulvérise.

Mc Collum et Steenbock ont employé d'autres mélanges pour compléter les rations à base de caséine.

Nous indiquons leurs formules, car nous aurons à les citer au cours de ce travail.

Mélange 185 de McCollum	Grammes	Mélange 32 de Steenbock	Grammes
Na Cl	0,173	Na Cl	0,202
SO^4Mg anhydre	0,266	SO^4Mg anhydre	0,311
$PO^4HNa^2 + H^2O$	0,347	PO^4HK^2	1,115
PO^4HK^2	0,954	Lactate de Ca	0,289
$PO^{4\,2}H^4Ca + H^2O$	0,540	$PO^4HNa^2 + 12\,H^2O$	0,526
Lactate de Ca	1,300	$(PO^4)^2H^2Ca^2 - H^2O$	1,116
Lactate de Fe	0,118	Citrate de Fe	0,138

Aliments agissant par leur volume

Ils sont destinés à favoriser le péristaltisme intestinal. Nous dirons seulement à leur propos qu'ils sont indispensables pour assurer le bon fonctionnement intestinal des herbivores surtout, et qu'ils n'ont pas besoin d'être purifiés en général.

Nous avons employé la gélose, le papier filtre et parfois la paille que, par mesure de précaution, nous avons chauffée à l'autoclave.

B) Technique de destruction des vitamines des aliments par les agents physiques et chimiques

Nos connaissances en ce qui concerne la résistance des vitamines aux divers agents physiques et chimiques sont encore très incomplètes.

Une étude générale et systématique du sujet manque totalement. Il existe pourtant, sur le sujet, de multiples travaux éparpillés, mais malheureusement ils sont sou-

vent discordants ou difficilement comparables, parfois contradictoires.

La question est en réalité très complexe et ne pourra être éclairée que par des expériences passées au crible d'une critique serrée et dont le déterminisme expérimental soit aussi rigoureusement établi que possible.

Or, les auteurs qui indiquent leur manuel opératoire avec toutes les précisions désirées restent rares.

Conditions qui font varier l'action des agents physico-chimiques sur les vitamines

Pour faciliter l'exposition, nous allons parler surtout de l'action de la chaleur, car c'est elle qui a été le mieux étudiée et que nous avons employée nous-même dans de nombreuses expériences. Mais les remarques qui vont suivre peuvent s'adresser aussi bien à l'action des rayons ultraviolets, des oxydants, des réducteurs, de la dessiccation, du radium, des électrolytes, etc.

Le but à atteindre est de détruire *totalement* les vitamines de la nourriture des animaux en expérience. Et quand nous disons totalement, nous voulons dire que les quantités conservées ne seront pas physiologiquement décelables.

La condition idéale pour arriver à ce résultat serait de pouvoir faire agir uniformément l'agent destructeur sur toutes les parties de cette substance. Lorsqu'il s'agit de liquides, cette condition se réalise facilement, car la

convection intervient et l'on peut faire intervenir l'agitation.

Il n'en est pas de même pour les solides, surtout quand on chauffe à l'autoclave. Le professeur Portier et Mme L. Randoin ont montré que la température d'un bloc volumineux de légumes par exemple, placé dans un grand ballon de verre fermé, peut n'atteindre que 100° au bout d'une heure de chauffage à 130°.

On comprend donc les graves erreurs qu'on commettrait si l'on se contentait de ne tenir compte que de la température indiquée par le manomètre.

La seule température qui importe et qui devrait toujours être rapportée est la température indiquée par un thermomètre à maxima, prise au centre de la masse des aliments (1).

Entre les deux températures il y a un rapport extrêmement variable suivant les conditions expérimentales dans chaque cas en particulier.

Il dépend en effet des conditions de perméabilité des substances à la chaleur. Or celles-ci sont fonction : *a*) de la consistance des aliments; *b*) de leur état de plus ou moins grande division (il y a intérêt à hacher la nourriture préalablement); *c*) de la surface plus ou moins grande se trouvant exposée directement à l'agent physique; *d*) de la couche plus ou moins profonde

1. Si l'on prend la précaution de laisser refroidir lentement les aliments dans l'autoclave fermé, le temps réel pendant lequel le centre de la masse reste à sa température maxima est sensiblement égal au temps pendant lequel le manomètre de l'autoclave a été maintenu lui-même à sa température maxima.

que celui-ci rencontrera avant d'arriver au centre de la masse; *e*) de l'état plus ou moins spongieux de la matière étudiée à cause du matelas d'air qui peut se trouver interposé (graines); *f*) de sa conductivité à la chaleur qui est fonction de cette couche d'air, de sa teneur en eau, de l'eau qu'il peut absorber, etc.

On voit que les facteurs qui interviennent dans la destruction des vitamines d'un aliment donné sont nombreux. Mais il y en a d'autres : suivant les aliments auxquels elles sont liées, les vitamines peuvent résister plus ou moins aux agents physiques. On voit trop souvent dans les traités des affirmations comme celle-ci : « Telle vitamine est détruite par chauffage à l'autoclave à 120° pendant un temps X », sans aucune autre explication. Or, cette affirmation est complètement dénuée de sens. Non seulement la destruction des vitamines dépend des conditions expérimentales dans chaque cas particulier, mais elle dépend aussi de l'aliment par lequel elle est véhiculée (et il est même nécessaire d'indiquer, comme nous le verrons, l'animal qui a servi à l'expérience).

D'après les expériences faites avec des pigeons, la vitamine contenue dans l'extrait de cuticule de riz est totalement détruite par deux heures de chauffage à l'autoclave à 120°, tandis que dans les extraits de levure ou d'embryon de blé elle ne l'est que partiellement au bout de deux heures et demie de chauffage à 122°.

De même, l'alcalinité ou l'acidité naturelle des différents aliments, leur constitution chimique, rendent une

vitamine donnée plus ou moins sensible aux agents physico-chimiques. La vitamine C des choux ou des fruits résiste parfaitement à la dessiccation au soleil; celle des épinards est totalement détruite dans les mêmes conditions. La même vitamine dans le jus de pissenlit est détruite en vingt-quatre heures au contact de l'air à la température ordinaire, tandis que dans les mêmes conditions elle est pratiquement intacte dans le jus de citron au bout d'un mois.

Importance des animaux employés comme critérium de la destruction des vitamines

Etant donné l'ignorance complète où nous sommes encore en ce qui concerne la nature chimique des vitamines, le seul procédé dont on dispose pour juger de leur destruction est l'épreuve physiologique. Or, suivant les espèces, les besoins en vitamines et les quantités d'aliments ingérés varient dans de larges limites. Ainsi, lorsqu'on parle de destruction de vitamines, il est indispensable d'indiquer l'espèce employée.

Pour montrer l'importance de ce renseignement qui éviterait des conclusions trop hâtives, nous citerons parmi des faits multiples le suivant : d'après les expériences faites avec des poules, la vitamine antibéribérique est totalement détruite dans la viande de bœuf par chauffage de une heure à 120° à l'autoclave, tandis qu'on y décèle encore des quantités appréciables après trois heures de chauffage à 120°, lorsqu'on emploie des chiens.

D'ailleurs, pour se convaincre de la nécessité de tenir compte de l'animal employé, nous pourrions citer encore le fait suivant : Emmett et Luros constatèrent que d'après les expériences faites avec des pigeons, la vitamine B du riz entier était totalement détruite après une heure et demie de chauffage à l'autoclave à 120°, tandis que pour les rats la vitamine du même riz n'était pour ainsi dire pas touchée après six heures de chauffage dans les mêmes conditions. C'est pour avoir tenu compte de l'espèce employée que les auteurs cités furent amenés à découvrir que la vitamine antibéribérique nécessaire aux pigeons est différente de la vitamine nécessaire au rat.

Nous avons résumé dans les tableaux qui vont suivre un certain nombre de faits relatifs à l'action des agents physiques et chimiques sur les vitamines. On y trouvera les conditions d'action minima nécessaires pour produire la destruction totale d'une vitamine contenue dans un aliment donné et pour un animal donné. Nous y avons indiqué aussi quelques résultats où la destruction est partielle. Dans ces cas nous avons fait suivre les chiffres de la lettre P. Les lettres D et R indiquent respectivement D = détruite, R = résiste. On remarquera dans les tableaux des nombreuses cases vides, car l'étude du sujet qui nous occupe est encore très incomplète.

VITAMINE A.

Rats

Procédé de destruction	Beurre	Huile de foie de morue	Huile de baleine.
Autoclave.	120°, 12 h. R.		
Courant de vapeur d'eau à 100°.	6 h. R.		
Chauffage à l'air.	100°, 1 h.		75°, 4 h.
	96°, 15 h.		37°, 18 j.
	37°, 3 sem. P.		
Séjour en présence d'oxygène.	20°, 8 jours.		15°, 14 j. R.
Barbottage d'air chaud	120°, 12 h.	120°	
Agitation avec de l'eau à la temp. ordinaire.	D.	P.	P.
Courant d'ozone (t. ord. et obscurité).	D.	D.	
Chauffage à l'abri de l'oxygène.	96°, 15 h. R.		37°, 14 j. P.
	120°, 4 h. R.		
Ultra violets.	8 h., D.	16 h. R.	16 h. R.
Hydrolyse à froid.	D.	D.	D.

Dans les carottes, les courges, la citrouille, les patates, le maïs jaune, la vitamine A (rats) résiste à trois heures de chauffage à l'autoclave à 120°.

Vitamines B.

Procédé de destruction	Oiseaux						Chien et Chat	
			Extraits de :		Viandes de :		Viandes de :	
	Riz entier et autres graines	Jaune d'œuf	Embryon de blé, levure	Riz	Bœuf	Cheval	Bœuf	Cheval
Autoclave.	120°, 1 h 1/2	120°, 30 min. P.	122°, 2 h 1/2 P.	120°, 2 h.	120°, 1 h.	120°, 2 h. R.	120°, 3 h. P.	130°, 1 h.
Ebullition à l'air.	115°, 2 h.	4 min. R.	1 h. P.		R.		3 jours	
Alcalinisation et chauffage.	3 h. R.		Alcalis dilués				10 % CO^3Na^2	
Acidification			100°, R.				120°, 3 h.	
Radium.			R.					

	Rat								
			Extraits de :						
	Riz entier Haricots	Embryon de blé, levure	Levure	Haricots	Riz	Embr. de blé	Choux Carottes	Viande de bœuf Viscères	Petit lait
Autoclave	120°. 2 h. R.		120°, 2 h. P.	120°, 40 m. R.	120°, 6 h. R.	120°, 2 h. P.	120°, 10 m R		12°, 1h. R.
Ebullition à l'air	120°, 6 h. P.						2 h. R.		6 h.
Air chaud	2 h R.							105° R.	
Alcalinisation et chauffage	5 % CO^3HNa 100° 2 h. R.	0,4 % Na OH 100°, 2 h. R	5 % Na OH 100°, 5 h. P.	0,4 % Na OH 120° 1 h. R.		0,28 % NaOH 100°, 1 h.	5 % CO^3HNa 100°, 2 h. R.	(qqs heures) 10 % CO^3Na^2 120°. 3 h. R.	
Ozone ; ultraviolets			R.						
Radium			P.						

Cobaye							
Procédé de destruction	Jus de citron Jus d'orange	Jus de pissenlit, de choux	Lait	Tomates Framboises P. de terre Choux	Choux	Carottes Oignons Fruits	Epinards
Autoclave.	130°, 1 h. P.		120°, 10 m.	100°, 1 h.	100°, 1 h.		
			100°, R. (1)	R.	R.		
Courant vapeur d'eau 100°.	P. (50 %).						
Ebullition à l'air.	1 h. R.				30 m. D.		
Conservation à l'air.	15°, 1 mois, R.	24 h., D.			Apr. ébull.		
	15°, 6 mois, P.	(0° ou 15°).			3 mois, R.		
Dessiccat courant air chaud.				50° R.	50°, R.		
Dessiccat. soleil.					R.	R.	D
Courant d'air.	15°, D. (jus décitraté).						
Courant d'O^2.	15°, R.						
	100°, 1 h. D.						
Eau oxygénée.	100°, P.		4 ‰, 15°, 12 h.				
			» 100°, 1 h.				
Dessic rap à l air.	R.		R.	R.	R		
Dessic. à l'abri de l'air.			R.	35 h. 65°.	35 h. 65°.		
Ozone.	D. (jus décitraté).						
Chauff. dans atmosphère de CO^2.	2 h., 100°, R.						
Réduction.	P.						
Réaction. + chaleur (pourcentages de destruction)	100°, 1 h. P : pH = 5, 58 %						
	pH = 8,3, 62 %						
	pH = 10, 68 %						
	15°, 5 jours pH = 10, 95 %.						
Catalyse (Cu).			1,4 par million.				
Fermentation.					D.		
Radium.	8 h., D.						

1. La vitamine C n'est pas détruite dans le lait par chauffage à 100 degrés dans les bouteilles fermées.

CHAPITRE III

IMPORTANCE DES VITAMINES DANS LA BIOLOGIE GÉNÉRALE

Données expérimentales montrant les différents besoins en vitamines des êtres vivants considérés dans l'ensemble de l'échelle végétale et animale

Claude Bernard a formulé en une phrase célèbre, paradoxale au premier abord, une caractéristique primordiale de la matière vivante, qui peut servir même à sa définition : « La vie c'est la création, la vie c'est la mort. »

Depuis la bactérie jusqu'aux animaux supérieurs, toute cellule vivante n'existe qu'à la condition de subir un perpétuel renouvellement, par les phénomènes d'assimilation et de désassimilation dont elle est le siège. Pour elle l'équilibre stable équivaut à la mort.

Avant la découverte des vitamines, il semblait impossible de la définir par un autre caractère aussi général. Il n'en est peut-être plus de même aujourd'hui et nous croyons qu'il sera bientôt possible de formuler d'une façon ferme la proposition suivante : la substance vivante se caractérise par ces faits : elle ne peut pas exister sans certaines vitamines et elle possède la

propriété de pouvoir en synthétiser d'autres ou de les transformer.

Tout au moins celle-ci est la conception à laquelle nous sommes arrivés après l'étude critique et expérimentale de l'action des vitamines dans l'échelle des êtres vivants. Cette étude envisagée dans son ensemble nécessite la connaissance des résultats acquis, jusqu'à ce jour, concernant les besoins en vitamines des organismes végétaux et animaux.

L'objet de ce chapitre sera de rassembler, de classer, de critiquer ces résultats qui se trouvent éparpillés çà et là dans un nombre considérable de publications de tous les pays. Nous y introduirons les données que nous avons acquises lorsqu'il s'agira d'animaux sur lesquels nous avons expérimenté.

Besoins en vitamines des organismes végétaux

La question des besoins en vitamines des organismes végétaux a été relativement très peu étudiée jusqu'à ce jour. Cependant, nous croyons que sa connaissance approfondie éclairera d'un jour nouveau le problème de la nature et du rôle des vitamines.

Sur les organismes végétaux supérieurs, très peu de recherches ont été faites. Sur les organismes unicellulaires le nombre de données est un peu plus élevé, mais on peut dire sans exagération qu'il existe là une vaste région presque totalement inexplorée.

En ce qui concerne les microorganismes, par exem-

ple, une étude faite à ce point de vue éclairera certes le problème de leur culture. Nul n'ignore à quelles difficultés on se heurte en essayant de cultiver certaines bactéries pathogènes, difficultés impossibles à surmonter jusqu'à ce jour pour quelques-unes d'entre elles. Jusqu'à ces dernières années, on s'est basé uniquement sur des connaissances empiriques qu'il est temps de remplacer par des données rationnelles à la lumière de l'étude de leurs besoins en vitamines. A notre avis, la biologie des bactéries envisagées sous ce jour particulier, entraînera une révision générale des connaissances sur la biologie des bactéries.

I. — Bactéries

C'est à l'observation des milieux naturels dans lesquels pullulent les différentes bactéries dans les conditions ordinaires que l'on demandera avec avantage une première orientation expérimentale pour l'étude de leurs besoins nutritifs.

Ceci est si vrai en ce qui concerne les bactéries pathogènes que, depuis longtemps et encore aujourd'hui, les bactériologistes additionnent d'une façon empirique les milieux de culture de toutes sortes de liquides et extraits provenant des animaux chez lesquels les bactéries pathogènes sont susceptibles de se développer : liquides ascitique, pleurétique, d'hydrocèle, céphalo-rachidien, sérum, sang, extraits et infusions de muscles et de viscères, etc. Bien mieux, pour redonner aux

bactéries leur vitalité et leur virulence perdues par leur culture dans des milieux certainement incomplets ou mal équilibrés, ils emploient souvent, faute de mieux, l'animal vivant lui-même en quelque sorte comme milieu de culture.

C'est dire qu'on connaît encore mal les besoins nutritifs des bactéries pathogènes, puisqu'elles ne s'adaptent le plus souvent que d'une façon bien imparfaite aux milieux artificiels qu'on leur offre.

Pour ce qui est des milieux synthétiques, on pouvait le prévoir *a fortiori*, elles y cultivent encore plus mal ou n'y cultivent pas du tout.

Par contre, les bactéries non pathogènes se développent en général d'une façon suffisante dans les milieux synthétiques, comme ceux de Cohn, de Naegeli, de Frankel ou d'Unchinsky par exemple.

On pourrait croire par conséquent que ces bactéries peuvent synthétiser leurs protéines cellulaires, exclusivement à partir des éléments minéraux et qu'elles peuvent se passer absolument de vitamines.

Or, la preuve de ceci n'est pas faite, et la question attend une étude systématique apportant l'expérience crutiale. *A priori* il existe même des raisons qui portent plutôt à rejeter cette hypothèse, que parmi les bactéries, il y en aurait qui puissent se développer indéfiniment tout en conservant leurs propriétés biologiques normales en l'absence absolue de vitamines.

On a montré expérimentalement pour certaines bactéries pathogènes — relativement très exigeantes vis-

à-vis des vitamines — que leurs besoins en ces substances sont proportionnellement infimes par rapport à ceux des cellules des animaux supérieurs.

On peut dès lors prévoir que les bactéries les plus inférieures auront des besoins en vitamines encore bien moindres et peut-être de l'ordre des infiniment petits chimiques.

Or, lorsqu'on ensemence en série les milieux de culture synthétiques, on y introduit dans les premiers tubes non seulement plusieurs centaines de mille ou plusieurs millions de bactéries vivantes, mais encore les produits d'autolyse des bactéries mortes dans la culture mère et une quantité relativement énorme des vitamines de cette culture mère ou du milieu naturel où ont été récueillies les bactéries. Dans les ensemencements suivants on apporte toujours la petite quantité de vitamines qui, nous le savons aujourd'hui, est libérée par l'autolyse (expériences avec la levure), et qui suffira pour le métabolisme des nouvelles bactéries. Si notre hypothèse se confirme, le nombre de bactéries obtenues dans les cultures successives diminuera nettement à partir d'un moment donné et la culture finira par être négative. Et *a priori* il semble qu'il doit en être ainsi. En se plaçant au point de vue philosophique général, il nous paraît illogique d'admettre pour le protoplasma de certaines bactéries (pathogènes), certains besoins physiologiques primordiaux, et de les nier totalement pour celui d'autres (non pathogènes) proches parentes des premières sous prétexte en somme qu'elles sont dif-

féremment adaptées. En réalité, dans la nature, les analogies dominent tout ; il ne doit pas y avoir deux sortes de substance vivante.

1° Bactéries saprophytes

Bactéries nitrifiantes (*Azotobacter chroococcum*, *Bacillus radicicola*, etc.). — Bottomley et Mockeridge sont les deux auteurs qui depuis 1914 s'attachent à l'étude des vitamines dans le monde végétal et chez les bactéries du sol. Dans la série de travaux qu'ils ont publiés jusqu'ici, ils ont fait connaître des résultats qui sont non seulement d'un grand intérêt général, mais qui laissent prévoir des conséquences pratiques importantes.

En ce qui concerne les bactéries nitrifiantes, ils ont montré qu'elles ne peuvent se développer en l'absence de certaines vitamines provenant des bactéries aérobies du sol.

En effet, la tourbe de sphagnum bactérisée par certains aérobies — c'est-à-dire placée à 26° pendant quinze jours — puis stérilisée à l'autoclave par chauffage d'une heure à 120° (ce qui ne détruit pas la vitamine), est un milieu excellent pour la culture des bactéries nitrifiantes.

Par contre, dans la tourbe non bactérisée, celles-ci ne se développent pas.

De la tourbe bactérisée on peut obtenir par l'alcool absolu un extrait qui peut être repris par l'eau. Si à 100 centimètres cubes d'une suspension d'Azotobacter

dans un milieu synthétique on ajoute l'extrait aqueux correspondant à un gramme de tourbe bactérisée, la fixation d'azote sera cinq fois plus grande.

Si au lieu de cet extrait grossièrement préparé on emploie la fraction qui en est précipitée par l'acide phosphotungstique et qui contient la vitamine, il suffira d'incorporer 51 milligrammes de cette fraction à un kilogramme de terre pour que la quantité d'azote nitrique produite devienne plus de deux fois plus grande. De plus, la vitesse de fixation d'azote et de nitrification sera augmentée, tandis que celle de dénitrification diminuera.

Mais cette vitamine de la tourbe bactérisée ne limite pas son action aux bactéries nitrifiantes. Bottomley a montré qu'elle est nécessaire à d'autres bactéries du sol. Parmi celles-ci il en signale deux, dont l'une a la propriété d'assimiler le carbone de l'air et l'autre celle d'employer l'azote ammoniacal.

Ces bactéries ensemencées sur de la terre stérilisée ne se développent pas. Si on ajoute 0,07 parties pour un million de précipité phosphotungstique, il se produit une culture luxuriante qui se manifeste déjà au bout de vingt-quatre heures par la production d'écume à la surface de la terre.

Cette vitamine de la tourbe bactérisée n'est pas détruite par autoclavage de trente minutes à 134°. Elle se trouve dans la levure, les graines germées, certaines graines sèches pourvues de leur péricarpe, dans le fumier (et d'autant plus qu'il est plus décomposé),

dans les nodules et surtout dans les racines des légumineuses (1).

Les expériences de Wilson tendent à corroborer ces faits. Il a montré que si — en évitant toute contamination — on ensemence avec du Bacillus radicicola de la terre stérilisée où l'on fait pousser aseptiquement une graine de maïs, les bactéries seront trois fois plus nombreuses au bout de vingt-cinq jours que lorsqu'on opère en l'absence de toute plante.

Nous verrons d'autre part que, par des expériences directes, on a montré que les bactéries nitrifiantes ont la propriété de produire les vitamines nécessaires aux plantes supérieures, les auximones.

Autres bactéries saprophytes. — En ce qui concerne les autres bactéries saprophytes, nous n'avons encore que bien peu de renseignements.

Les bacilles lactiques (Sherman) sont stimulés d'une façon remarquable dans leur croissance par des traces de beurre ou de saindoux. Mais les huiles minérales ont la même propriété et la question se pose de savoir si ces résultats sont dus à la présence d'une vitamine spéciale ou si un autre facteur intervient.

Dans un autre ordre d'idées, Wollman a montré que les bacilles bulgares, lorsqu'ils sont cultivés dans du lait stérilisé, sont incapables de synthétiser certaines vitamines nécessaires aux animaux supérieurs (vita-

1. Itano a trouvé aussi que certains végétaux (d'ailleurs riches en facteur B) stimulent la croissance et la fixation d'azote par l'Azotobacter.

mines A, C, B'). Par contre, les bacilles lactiques produisent le facteur V nécessaire au bacille de Pfeiffer (Davis).

Le bacille coli a sa croissance très accélérée par le facteur T nécessaire au méningocoque et qui se trouve en particulier dans le liquide de sécrétion nasale. D'autre part, il ne produit aucune des vitamines B (Damon, Cooper), mais il produit le facteur V.

Le bacillus subtilis ne produit ni le facteur B' ni le facteur V, mais il synthétise la substance X indispensable aux protozoaires.

Le proteus vulgaris et le b. prodigiosus trouvent dans la chlorophylle une substance dont une trace suffit pour produire une culture luxuriante.

On sait enfin que les bacilles chromogènes, Sarcinia lutea, b. foecalis alcaligenes, b. prodigiosus, produisent le facteur V (Davis).

2° Bactéries pathogènes

Nous renvoyons aux travaux originaux dont nous donnons la bibliographie à la fin de ce travail, pour le détail des procédés expérimentaux employés par les auteurs. Nous ne pouvons donner ici que les conclusions. Nous nous excusons d'employer la terminologie qui consiste à dénommer les vitamines différentes par des lettres, ce qui peut paraître fastidieux, tout au moins tant qu'on n'est pas familiarisé avec ces dénominations. Mais si nous le faisons, c'est, comme la plupart des au-

teurs ayant travaillé ces questions, pour gagner en précision et en simplicité.

Bacille de Pfeiffer (B. influenzae)

Le bacille de Pfeiffer ne peut être cultivé qu'en présence de deux substances que nous appellerons à la suite de Davis, facteur X et facteur V.

Ce dernier se rapproche par ses propriétés des vitamines nécessaires aux animaux supérieurs. L'avenir dira si parmi celles-ci on doit laisser une place au facteur X. Quoi qu'il en soit, on commence aujourd'hui à connaître les propriétés et la distribution de ces substances.

1° *Facteur V*

A) *Sources du facteur V.* — *a*) Un grand nombre de bactéries saprophytes et pathogènes et de champignons: staphylocoque, streptocoque, pneumocoque, méningocoque, gonocoque, b. diphtérique, typhique, paratyphique, pyocyanique, de Friedländer, micrococcus paratétragène, et catarrhalis, dysentérique, sp. metchnikovii, sarcinia, coli, sporogènes, enteritidis, faecalis alcaligenes, blastomycètes, saccharomyces, sporotricha (Grassberger, Davis, etc.).

b) Végétaux supérieurs : pommes de terre, carottes, tomates, pois, haricots, bananes.

c) Certains tissus et liquides vitaux d'animaux supérieurs : foie, rein, rate, cerveau, testicule, myocarde et autres muscles, sérum, globules rouges (et le filtrat

incolore de leurs produits de digestion), crachats, liquide d'ascite, lait.

B) *Propriétés du facteur V.* — Soluble dans l'eau, dans l'alcool chaud.

Insoluble dans l'acétone.

Traverse les bougies Berkefeld et Chamberland F.

Est détruit totalement par deux heures de chauffage au bain-marie à 100° ou de trente minutes à 120° à l'autoclave.

Libère le facteur X de l'hémoglobine (Davis, 1921).

2° *Facteur X*

Ce facteur ne manifeste pas sa présence dans l'hémoglobine cristallisée pure non chauffée ni dans le sang frais ne contenant aucune trace d'hémoglobine décomposée (Agulhon et Legroux, Terada).

Il existe dans tous les milieux où il a été libéré de l'hémoglobine par le facteur V, ou lorsque celle-ci a été décomposée partiellement par la chaleur (au-dessus de 60°) ou par les microorganismes.

Il se trouve dans les milieux ordinaires à base de viande, dans une quantité qui dépend de leur mode de préparation, car le papier filtre l'adsorbe presque totalement, surtout dans les solutions d'hémoglobine.

Certains auteurs (Fildes, etc.) pensent qu'il adhère à l'hématine, car celle-ci peut remplacer l'hémoglobine ou le sang chauffé. Tocunaga prétend cependant que la fraction « hématine » de l'hémoglobine est inactive et que c'est la fraction « globine » qui agit.

Williams et Povitzky (1922), Rivers, Avery, Thjotta et Morgan ont montré que l'hémoglobine n'est pas la seule source du facteur X et que celui-ci peut être fourni par certains produits végétaux (pomme de terre, banane) ou par les œufs.

Propriétés du facteur X. — Il résiste au chauffage à l'autoclave à 120° pendant une demi-heure. Il est adsorbé par le papier filtre ordinaire tandis qu'il ne l'est pas par la laine glacée. Enfin il est adsorbé par le charbon d'os.

Lorsqu'on cultive le bacille de Pfeiffer dans des milieux ne contenant aucune trace de facteur X, on ne peut le conserver que pendant 2 à 6 générations (Thjotta, Davis). En présence du facteur V, il suffit d'ajouter au milieu un pour un million d'hémoglobine pour que le bacille se développe abondamment (1).

Méningocoque

Cette bactérie prélevée chez le malade ne cultive pas sur les milieux ordinaires (bouillon, gélose, etc.). Lorsqu'elle a été cultivée pendant un certain nombre de générations dans un milieu contenant les vitamines qui

1. L'étude des besoins en vitamines des bacilles hémoglobinophiliques a eu la conséquence quelque peu inattendue de donner un critérium précis qui manquait auparavant, pour déterminer le bacille de Pfeiffer. Celui-ci en effet est le seul qui ait besoin à la fois des facteurs V et X. Ainsi il est par exemple nettement séparé du B. hemoglobinophilus canis qui n'a besoin que du facteur X et du B. para-influenzæ et de l'Hemophilus para-influenzæ qui n'ont besoin que du facteur V.

lui sont nécessaires, il peut s'acclimater en une certaine mesure aux milieux ordinaires.

Des travaux de Lloyd, Gordon, Hine et Flack, Shearer et M' Leod il résulte que le méningocoque a besoin de deux facteurs que nous appellerons T et U. Disons tout de suite que le facteur T a des analogies remarquables avec le facteur X nécessaire au B. de Pfeiffer.

1° *Facteur T*

Il est très abondant dans le liquide de sécrétion nasale (Shearer) et dans les pois (Gordon, Hine et Flack). Il se trouve aussi dans le sang humain (et ses produits de digestion trypsique) frais ou chauffé à 100° pendant dix minutes, dans l'hémoglobine, dans la macération de viscères. Il existe dans le sérum de cheval — plus exactement dans la sérum-albumine — et en moindre quantité dans le sérum de bœuf. La levure autolysée ne le contient pas.

Ses propriétés sont les suivantes : il est soluble dans l'eau et l'alcool dilué, pratiquement insoluble dans l'éther et l'alcool absolu. Il est détruit par la dessiccation dans le liquide de sécrétion nasale ou par filtration à la bougie Doulton.

Dans ce liquide il n'est pas détruit par chauffage à 120°, trente minutes à l'autoclave ni par douze heures d'ébullition dans l'HCl fort. Dans le sérum il reste intact après chauffage à 115° pendant vingt minutes.

Enfin il est adsorbé par le papier filtre et non adsorbé par la toile de laine.

La culture du méningocoque en milieux ordinaires

ne part pas tant qu'on n'introduit pas les produits contenant ce facteur ou leurs extraits. Mais une fois la culture partie, le méningocoque meurt dans le milieu au bout de trois ou quatre jours, même à la température optima et en évitant la dessiccation.

2° *Facteur U*

Flack cherchant une substance qui permit de conserver le méningocoque plus longtemps, trouva qu'une quantité minime d'extrait d'embryon de blé ajouté au milieu a pour résultat de permettre la conservation du méningocoque vivant pendant au moins deux mois.

L'embryon de blé contient donc une substance qui en quelque sorte pourrait être appelée facteur de longévité.

Ce facteur n'a pas encore été étudié dans sa distribution ni dans ses propriétés.

Pneumocoque

Ce microorganisme qui a été moins étudié que les deux précédents a des besoins nutritifs qui ressemblent beaucoup à ceux du méningocoque.

Comme lui, il a besoin de deux facteurs : l'un qui permet le départ de la culture ou vitro au sortir de l'organisme et qui se trouve en particulier dans la pomme de terre et la banane (Avery et Morgan), dans les liquides de sécrétion nasale et d'ascite, dans le sérum de lapin ou de cobaye jeunes, et de bœuf. Ce facteur a les mêmes caractères de solubilité et d'absorption que

le facteur T (Shearer); mais d'après M' Leod, il s'en distingue par le fait qu'il est détruit en grande partie dans le sérum de bœuf par chauffage de vingt minutes à l'autoclave à 115°.

L'autre facteur est indispensable au pneumocoque pour conserver sa vitalité. Il se trouve dans les produits de digestion pepsique de certaines albumines animales mais n'a pas encore été étudié spécialement.

Streptocoque

Par des méticuleuses recherches qu'il serait trop long d'exposer ici en détail, certains auteurs (Funk etDubin, Howard Mueller, Ayres et Mudge, etc) sont arrivés aux conclusions suivantes que nous nous contenterons d'énumérer :

Funk et Dubin ont montré que le streptocoque a besoin de deux substances dont l'une, qu'ils ont dénommée vitamine D, peut être extraite de la levure autolysée, complètement séparée des vitamines B, par la terre à foulon (1). Contrairement aux vitamines B, elle est pratiquement insoluble dans l'alcool à 95 0/0.

Les travaux les plus complets sur le streptocoque ont été publiés par Howard Mueller. Cet auteur a sé-

1. Cinquante grammes de terre à foulon adsorbent totalement les vitamines B d'un litre de levure des brasseurs autolysée quarante-huit heures. Pour extraire le facteur D dont la plus grande partie est restée dans la levure après ce traitement, il suffit de la traiter à deux reprises par 100 grammes de terre à foulon ou de charbon. On reprend le facteur D en traitant la terre à foulon par la baryte, ou le charbon par l'acide acétique (sol. à 0,01 0/0).

paré de l'infusion de viande une fraction Z qui par ses caractères semble identique à la vitamine D de Funk et deux autres fractions X et Y qui se trouvent d'ailleurs dans les hydrolysats sulfuriques de viande, d'édestine et de caséine non purifiée. Ces deux fractions réunies correspondent à la deuxième substance dont parle Funk.

Il suffit que l'une quelconque de ces fractions manque dans le milieu pour que le streptocoque ne puisse se développer.

Ces fractions ne perdent pas leur pouvoir par dessiccation au bain-marie, par trois heures d'ébullition dans des solutions neutres ou acides, par l'action des oxydants ou des réducteurs.

La gélatine et le jaune d'œuf contiennent la fraction Y mais sont déficients en fraction X. L'extrait de viande commercial ne contient que la fraction Z qui se trouve aussi dans l'extrait aqueux des épinards.

Les hydrolysats de gluten, de blé, de laine, de soie, ne contiennent ni X et Y. Le petit lait désalbuminé est presque totalement dépourvu des trois fractions.

Pour obtenir un hydrolysat de caséine dépourvu des fractions X et Y, il suffit de la purifier préalablement par trois précipitations successives dans une solution alcaline (CO^3Na^2) par l'acide acétique et de la laver à l'alcool et à l'éther.

La fraction X est obtenue dans le précipité produit dans l'hydrolysat de caséine par le sulfate d'argent. Le sulfate de mercure précipite la fraction Y.

Pour donner une idée de l'activité de ces fractions, nous dirons qu'il suffit d'ajouter à un milieu dépourvu de facteur Y, donc impropre à la croissance du streptocoque, 0 gr. 00001 de cette fraction pour le rendre aussitôt convenable pour la culture de cette bactérie.

Enfin Ayres et Madge ont montré que dans le milieu eau distillée-levure autolysée-peptone, les huiles et les graisses, même à la dose de 0,002 0/0, agissent d'une façon remarquable sur la croissance du streptocoque, et qu'en absence de levure elles n'agissent pas. Par ordre d'efficacité, nous citerons l'huile de graisse d'okra, le beurre, l'huile de moutarde, l'huile d'olive, la vaseline, l'huile de foie de morue, l'huile minérale, la paraffine solide.

La question de savoir quel est le facteur qui agit dans tous ces cas et s'il y a lieu de faire intervenir une substance de la famille des vitamines est à l'étude.

Gonocoque

D'après les travaux de Jenkins, Cole et Lloyd, il résulte que cette bactérie a besoin de deux substances qui agissent à la façon des vitamines. Nous les appellerons facteurs R et S.

Le facteur R est indispensable pour faire partir la culture. S'il n'a pas été prouvé qu'il est identique aux facteurs T (méningocoque) et X (B. de Pfeiffer), il a avec eux des analogies frappantes.

Il se trouve dans les globules rouges, dans le plasma

citraté, dans le pus. Les autres liquides albumineux d'origine animale sont bien moins riches en ce facteur. Le sérum de bœuf en est presque dépourvu. Il est adsorbé par le papier filtre et non adsorbé par la laine glacée. Il n'est pas altéré par vingt minutes d'ébullition.

Sans l'addition du facteur S, les cultures sont maigres et le gonocoque ne peut guère être conservé au delà de trois semaines. Ce facteur agit comme vitamine de croissance et de longévité. Les extraits de viande et de viscères et certains produits végétaux sont très riches en ce facteur. Ils produisent dans les cultures une croissance luxuriante. Le plasma citraté le contient mais en moindre quantité et il faut l'introduire dans les milieux au moins dans la proportion de 0,5 0/0 pour qu'il agisse.

Le facteur S est plus sensible à la chaleur que le facteur R, mais il reste intact après vingt-quatre heures de chauffage à 55°. Il n'est pas adsorbé par le papier filtre.

Autres bactéries pathogènes

Leichtentritt a trouvé et étudié dans les extraits de malt, de citron, de carotte, une substance qui, à des doses infimes, stimule remarquablement la croissance du bacille diphtérique. Elle est absente dans le sang et dans le liquide d'ascite.

Le staphylocoque est de même favorablement in-

fluencé par cette substance. M' Leod qui l'a étudiée aussi, spécialement, arrive à la conclusion qu'elle n'a rien à voir avec les vitamines nécessaires aux animaux supérieurs et en particulier avec la vitamine B, car elle n'est pas adsorbée par la terre à foulon et a une résistance bien différente aux alcalis et à la chaleur.

D'autre part, elle a dans la nature une distribution tout à fait différente puisque, si on classe les aliments qui la contiennent en commençant par les plus actifs, on doit les placer dans l'ordre suivant : rein, jaune d'œuf, foie, levure, bouillon de viande, muscle, son et lait. Ces deux derniers n'ont presque pas d'action.

Le milieu de M' Leod (agar-phosphate acide de potassium, ramené à p H = 7,4 par la soude), ne permet pas la croissance de staphylocoque tant qu'on n'y introduit pas la vitamine. L'addition d'autres substances telles que la caséine (intacte ou hydrolysée), le glucose, la glycine, l'asparagine, etc., ne permet pas la culture ou celle-ci est à peine ébauchée.

Le staphylocoque, d'après Lumière, a la propriété importante de synthétiser la vitamine B nécessaire aux pigeons.

Le b. typhique, lui, il synthétise le facteur B nécessaire aux rats (Pacini et Russell). D'autre part, il trouve dans la chlorophylle une substance agissant sur lui à très petites doses, car une quantité minime d'une solution de chlorophylle ajoutée aux milieux a comme effet le développement de cultures luxuriantes de bacille typhique (Zeiss). Il n'a pas pu être prouvé qu'il s'agit

dans ce cas d'une action photodynamique de la chlorophylle.

Cette action qui s'étend d'ailleurs aux b. paratyphiques et au groupe entéritidis est d'une netteté remarquable pour le vibrion cholérique (Seiffert et Bamberger).

D'autre part, Metchnikoff a montré que le streptocoque, les sarcines, les torula exercent dans l'organisme un pouvoir favorisant sur le vibrion cholérique. De même, le streptocoque favorise le développement du bacille typhique. On explique classiquement ces faits en disant que les processus de défense (phagocytes, etc.) ont leur activité en quelque sorte détournée vers la bactérie associée (qu'elle soit pathogène ou saprophyte), et que pendant ce temps le vibrion cholérique ou le bacille typhique peuvent se développer librement.

On connaît des faits analogues pour le bacille tétanique. Si on inocule à un animal une certaine quantité de spores tétaniques lavées, il ne contracte pas le tétanos. Si on y adjoint certains germes saprophytes, le tétanos se déclare.

L'explication courante de ces faits n'est basée en somme sur aucune preuve solidement établie. Or, nous croyons qu'aujourd'hui, à la lumière des connaissances récentes sur les besoins des bactéries pathogènes en vitamines, on peut concevoir une hypothèse qui nous semble bien plus plausible : le germe associé qui, lorsqu'il est injecté en même temps que la bactérie étudiée déclanche le développement de celle-ci, doit son pou-

voir favorisant aux vitamines qu'il lui fournit. Ceci pourrait être prouvé expérimentalement en injectant, en même temps que la bactérie pathogène, un extrait des bactéries saprophytes favorisantes ou de chlorophylle dans le cas du vibrion cholérique ou du bacille typhique.

Pour un certain nombre d'autres bactéries pathogènes, il est très probable que le jour où l'on étudiera d'une façon systématique leurs besoins en vitamines, on obtiendra facilement et rapidement des cultures abondantes qui conserveront indéfiniment leur vitalité *in vitro*.

Le coccus de la fièvre de Malte, les bacilles de la morve et de la peste, le vibrion septique cultivent, il est vrai, dans les milieux courants, mais les cultures sont lentes à partir et à se développer et surtout elles restent maigres et s'arrêtent rapidement. Celle du vibrion septique est un peu améliorée par l'addition de liquides organiques. Le bacille du charbon symptomatique ne se développe guère qu'en milieu stérilisé par filtration à la bougie.

D'autres bactéries ne se développent pas dans les milieux ordinaires au sortir de l'organisme; certaines s'acclimatent secondairement en une certaine mesure dans ces milieux, d'autres pas du tout (b. du chancre mou). Le bacille fusiforme (angine de Vincent) ne peut être conservé indéfiniment *in vitro*. D'ailleurs, il ne se cultive qu'associé à d'autres germes et c'est alors qu'il peut être inoculé avec succès aux animaux. Dans l'orga-

nisme même on ne le trouve qu'associé à d'autres germes, en particulier avec un spirille. Hôte normal de la cavité buccale, il doit être très exigeant en une ou plusieurs vitamines et ne doit se développer que lorsque celles-ci lui sont fournies en particulier par d'autres microorganismes.

Le coccobacille de la coqueluche et le bacille de Weeks (de la conjonctivite aiguë granuleuse) ne cultivent pas non plus dans les milieux ordinaires. Lorsqu'on y introduit certains germes, la culture est abondante (Hammerschmidt). Les mêmes germes tués par la chaleur n'ont plus d'action.

Le bacille de Koch ne put être cultivé par Koch lui-même, que lorsqu'il introduisit dans le milieu du foie ou de la rate (de cobaye) non chauffés. Petrof, en 1915, trouva empiriquement un milieu à base d'œuf et d'extrait de veau où le bacille de Koch peut être cultivé au sortir de l'organisme. Si ce milieu est chauffé au-dessus de 85°, la culture ne se produit pas. La vitamine dont il doit avoir besoin commence à être touchée au-dessus de cette température.

Certains bacilles acido-résistants n'ont pas pu être cultivés jusqu'à ce jour. Des expériences de Sherman tendent à faire croire que cette catégorie de microorganismes a besoin du facteur A.

Enfin, en s'inspirant des données nouvelles sur les besoins des bactéries en vitamines, on réussira peut-être bientôt à obtenir pour le bacille de la lèpre des cultures où il puisse conserver sa vitalité, et suffisam-

ment abondantes pour rendre possible son étude plus approfondie. Ce qui sera peut-être le premier pas vers des découvertes thérapeutiques et prophylactiques de la lèpre.

II. — Champignons

A) Blastomycètes

Saccharomyces

Vers 1870, une controverse célèbre s'éleva entre Pasteur et von Liebig au sujet du développement de la levure en milieu synthétique.

En employant le même milieu minéral que Pasteur, von Liebig ne pouvait pas y faire croître la levure. Pasteur qui réussissait facilement ses cultures finit par découvrir la cause des échecs de von Liebig : celui-ci ensemençait ses milieux avec une quantité insuffisante de levure. L'accord fut établi lorsque Pasteur expliqua qu'il était indispensable d'ensemencer un fragment ayant au minimum le volume d'une tête d'épingle de levure.

Les années suivantes, les travaux de von Nägeli et de Mayer arrivaient à la conclusion que, lorsqu'on n'introduit pas à l'ensemencement, des sources organiques d'azote, la levure ne peut se développer dans les solutions contenant seulement de l'azote à l'état ammoniacal.

Les choses en restèrent là jusqu'à ce que Wildiers en 1901 présenta la question sous un jour nouveau. L'interprétation de von Nägeli et de Mayer, ne reposant en somme que sur des hypothèses, non confirmées par la suite, sur le mode d'action de certaines substances organiques sur la levure, Wildiers, sans rien préjuger

sur leur nature, appela « bios » le facteur indispensable qui, à des doses minimes, agit d'une façon si remarquable sur sa croissance.

Vers cette époque, quelques travaux furent publiés sur la question : Henry qui prétendait que certaines levures peuvent synthétiser leur « bios »; Kossovicz qui prouvait que le « bios » peut être fourni à la levure par certaines moisissures et bactéries (1), Euler, Derloo, etc.

Et jusqu'en 1919 le sujet reste ensuite, à nouveau, dans l'ombre. A ce moment, la question des vitamines qui était assez avancée lui donna du renouveau et le remit à la mode. C'est que le « bios » de Wildiers avait tous les caractères d'une vitamine; mieux encore, il semblait identique au facteur B et avoir la même distribution que lui dans la nature.

Ainsi, Williams R. J. puis Bachman, Funk et Dubin, Eddy et Stevenson décrirent et mirent au point une méthode de dosage des vitamines B dans les aliments basée sur l'action des extraits de ces aliments sur la croissance de la levure.

Malheureusement, cette méthode a dû être abandonnée. En effet, Eddy, Heft, Stevenson et Johnson et d'autres ont prouvé indirectement que le « bios » n'est pas identique à aucun des facteurs B, car certains aliments riches en ceux-ci sont pauvres en « bios » et inversement. Funk et Dubin donnèrent les premiers une preuve directe de cette non-identité en séparant par

1. Faits qui ont été confirmés plus récemment par Naumann, Biourge et Linossier.

adsorption avec la terre à foulon, le « bios », qu'ils appelèrent facteur D, des vitamines B.

Mais la preuve définitive nous la devons à Hoet qui découvrit que certains champignons (Penicillium, Oïdium lactis) sont très riches en facteur D et absolument dépourvus des facteurs B.

La levure peut-elle se développer en l'absence absolue du « bios » ? L'accord semble fait aujourd'hui pour répondre par la négative.

Bachmann répétant en quelque sorte l'expérience de Liebig a montré que la levure ne se développe pas en milieu de Nägeli si l'ensemencement est très léger. Si on ensemence avec des plus grandes quantités de levure les cultures partent et on obtient une fermentation le huitième jour ou même le troisième jour.

Wright aboutit à la conclusion qu'au début la levure a besoin du « bios » et *croît au dépens de lui* et que c'est seulement lorsqu'elle a atteint un développement donné qu'elle devient capable d'assimiler le sulfate d'ammoniaque.

Pour expliquer ces faits, la question se pose de savoir si à partir d'un moment donné la levure ne deviendra capable de synthétiser son propre « bios ».

C'est ce que faisaient croire les expériences de Henry en 1903. Plus récemment, Mac Donald et Mc Collum, Fulmer Nelson et Sherwood, Nelson Fulmer et Cessna ont répété les expériences de Henry. Ces derniers auteurs employant un liquide nutritif minéral (qu'ils appellent milieu F) ont pu effectuer 180 passages d'une

même levure en prélevant chaque fois un centimètre cube de la culture précédente. D'après leurs calculs, les substances apportées par le premier centimètre cube se trouvent ainsi diluées à 1×50^{-180}.

S'il n'y a pas de causes d'erreur dans ces expériences, causes d'erreur dont nous parlerons à propos de l'Aspergillus Niger, elles démontrent soit que la levure n'a besoin que des quantités infinitésimales de « bios », soit qu'elle est capable, une fois que la première culture est partie, de le synthétiser.

Quoi qu'il en soit sur les besoins de la levure en facteur D, un fait semble bien établi : c'est que la levure a le pouvoir de synthétiser le facteur B' (nécessaire aux rats) même après 180 passages successifs sur milieu synthétique (Nelson, Fulmer et Cessna, Mac Donald).

Eijkman a montré d'autre part qu'elle ne synthétise pas la vitamine B, mais qu'elle a la propriété de l'emmagasiner lorsque celle-ci se trouve dans le milieu où elle cultive. Il ne faudrait pas croire qu'il s'agit là d'un simple phénomène d'adsorption, car la levure développée en milieu synthétique, agitée avec du moût de bière riche en vitamine B, se montre aussi inactive vis-à-vis des pigeons qu'avant ce traitement (1).

Enfin, Eijkman a montré que la levure des milieux

1. Harden et Zilva ont signalé qu'elle a aussi le pouvoir d'emmagasiner le facteur B ! Tout ceci concorde avec les observations de Kennedy et Palmer qui trouvent que les levures sont plus ou moins chargées de vitamines suivant le moût d'où elles proviennent.

synthétiques a la propriété inexplicable aujourd'hui de régénérer la vitamine dans les milieux où celle-ci a été détruite par la chaleur.

Comment agit le bios sur la croissance de la levure ? Tout ce que nous savons aujourd'hui est qu'il ne doit pas s'agir d'une action catalytique, car les catalysateurs limitent leur action au début tandis que la vitamine D agit sur la croissance et la fermentation de la levure jusqu'à la fin (voir Fraenkel et Hager).

Distribution du facteur D. — D'après les travaux de Blachmann, Fraenkel, Emmett et Stockolm, etc., et en prenant comme critérium la plus ou moins grande activité de la fermentation (dégagement d'anhydride carbonique) produite par l'addition des différentes substances au milieu synthétique, nous avons classé celles-ci de la façon suivante :

Lait, cidre, ++++.

Ecorces d'oranges, laitue, chou-fleur, chou, panais, +++.

Pommes de terre, oignons, rutabaga, betterave, ++.

Extrait de moelle osseuse, +.

Riz, extrait de café vert, miel, 0.

Propriétés du facteur D. — Comme nous l'avons dit, il est beaucoup moins adsorbable par la terre à foulon que les vitamines B, ce qui a été mis à profit pour l'isoler. Il est aussi adsorbé par le charbon.

Suivant les substances auxquelles il se trouve lié, il est plus ou moins résistant à la chaleur. Chauffés à l'autoclave, les extraits de levure à 120° pendant trente

minutes, les extraits de riz à 120° pendant six heures ne perdent pas leur facteur D. Mais d'après les résultats publiés par Blachmann, la vitamine D dans le lait serait bien moins stable. Nous avons calculé, d'après les résultats publiés par cet auteur, que, dans le lait, la destruction du facteur D doit être de 50 0/0 environ après trente minutes d'ébullition à l'air; à l'autoclave à 120° la destruction semble être de 15 0/0 après quinze minutes, de 85 0/0 après une heure, de 90 0/0 après deux heures.

B) Schizomycètes

Sclerotinia Cinerea. — Grâce à l'étude très complète de Willaman, nous possédons des renseignements très précis sur les besoins en vitamines de ce champignon des pêches et des prunes.

Sclerotinia cinerea ne peut être cultivé avec succès dans les milieux synthétiques, même lorsque l'azote y est introduit sous forme d'acides aminés. Il suffit par contre d'y ajouter des quantités minimes de certaines matières organiques pour le voir se développer abondamment. Par une étude approfondie, Willaman est arrivé à la conclusion que la substance qui agit a tous les caractères nécessaires pour la faire admettre dans la famille des vitamines.

La question de savoir si ce champignon a besoin de deux vitamines ou d'une seule n'a pas été tranchée définitivement.

D'une part, lorsqu'on traite en milieu acide certains extraits aqueux de tissus végétaux ou animaux par la terre à foulon, celle-ci adsorbe une vitamine qui rend possible la végétation abondante du champignon, mais les organes de la reproduction ne se développent pas. Si on traite de la même façon les extraits alcooliques à 65 0/0, on constate que la terre à foulon a adsorbé une substance qui permet la reproduction. Cette substance apparaît comme plus résistante à la chaleur que la première.

D'autre part, ces faits ne sont pas suffisamment convaincants pour que l'hypothèse de l'existence d'une seule vitamine doive être abandonnée. En effet, les tissus qui contiennent les vitamines nécessaires à la reproduction sont précisément les plus riches en vitamines.

Dans l'ordre décroissant se placent par exemple le pollen de maïs, les sporophores des champignons, la levure autolysée, les bourgeons de phaseolus, le mycelium sporulant d'aspergillus, le jus de pêche, etc.

Nous citerons un autre argument en faveur de cette dernière hypothèse. La vitamine nécessaire à Sclerotinia semble identique au facteur D par toutes ses propriétés. Or, les préparations qui produisent seulement la croissance végétative du Sclerotinia sont les moins actives pour la croissance de la levure. Celles qui permettent la reproduction chez Sclerotinia sont les plus actives vis-à-vis de la levure.

Il semble donc possible d'admettre avec Willaman qu'entre les extraits produisant seulement la végétation

et ceux qui produisent la germination il n'y a que des différences quantitatives au point de vue de leur richesse en vitamines.

Comme conclusion de ses observations, cet auteur suggère que la quantité de vitamines qu'exigent et que renferment les différents tissus est en rapport étroit avec leur intensité respiratoire et avec leur activité métabolique actuelle ou latente.

La vitamine nécessaire à Sclerotinia cinerea n'est pas détruite par autoclavage de une heure vingt à 120° dans aucun des extraits.

Phlycomyces niteus. — Tits, étudiant ce champignon, a trouvé qu'il est impossible d'obtenir sa germination dans les liquides nutritifs contenant de l'acide tartrique, des sucres ou des acides aminés variés, à des différentes concentrations.

Si on introduit dans le milieu 1 0/0 par exemple de peptone bactériologique constituée essentiellement par un mélange de tryptophane, tyrosine, phenylalanine et cystine, la germination se produit.

L'auteur ne rapproche pas ses résultats de ceux tout à fait analogues obtenus avec certains microorganismes, et qui prouvent que le peptone contient des substances déterminées, nécessaires à leur croissance et agissant à la façon des vitamines.

Nous les citons ici pour attirer l'attention des expérimentateurs sur l'intérêt qu'il y aurait à rechercher dans l'hydrolysat des albumines animales, le facteur qui agit

si nettement sur la germination de ce champignon et très probablement de beaucoup d'autres.

Amylomucor. — Au point de vue des vitamines, nous ne connaissons sur ce champignon que les expériences de Wollman et Vagliano. Ces auteurs ont montré que l'amylomucor B (Delamar) est incapable de synthétiser le facteur A ni les facteurs B et B'.

Aspergillus Niger. — Nous avons choisi volontairement comme sujet d'étude ce champignon qui est celui dont on connaît le mieux les besoins nutritifs. Il est classiquement admis que ce champignon peut synthétiser ses protéines cellulaires uniquement à partir d'éléments parfaitement connus.

Nous avons fait une étude qui a pour but principal de mettre en évidence les causes d'erreur qu'il faut éviter dans ces expériences. D'abord une grande attention doit être portée au nettoyage parfait des verres d'expérience. En général, on emploie dans les laboratoires des verres qui ont contenu déjà des multiples substances, souvent des substances organiques. On sait qu'il reste toujours à la surface du verre mouillé une mince couche de liquide très difficile à entraîner par les rinçages. Nous avons observé que dans les milieux pauvres en vitamines l'Aspergillus cultive souvent contre la paroi du verre. Une deuxième cause d'erreur ce sont les spores de l'air qui peuvent être abondantes dans les laboratoires où l'on a étudié des champignons; elles se trouvent aussi sur les sels et dans l'eau employés. En préparant le milieu de Raulin dans des conditions

d'asepsie aussi parfaites que possible, un certain nombre de colonies cultivent toujours dans le milieu non ensemencé. Ces spores plus ou moins nombreuses se trouvant dans les milieux y apportent déjà de la matière organique qui contient certainement des vitamines résistantes aux températures courantes de stérilisation. La stérilisation ne fera même que les rendre mieux utilisables. Nous avons constaté, en effet, comme d'autres auteurs, que ces vitamines chauffées à une certaine température semblent plus actives que lorsqu'elles n'ont pas été chauffées.

D'après les expériences faites par Bottomley et Mockeridge, les besoins en vitamines des plantes supérieures sont infimes par rapport à la quantité de matière organique qu'elles synthétisent. Chez les végétaux inférieurs ils sont encore moindres, se chiffrant par millionnièmes et peut-être moins. Or, dans les cultures faites sur des milieux synthétiques, sans tenir compte peut-être des causes d'erreur que nous venons de citer, on ensemence les milieux, *au moins* avec un sporange et plusieurs milliers de spores. D'après ce qu'on sait sur la distribution des vitamines, ces spores et surtout ces sporanges sont très riches en vitamines. Un seul sporange contient peut-être la quantité de vitamines nécessaire pour permettre la synthèse d'une quantité proportionnellement énorme de protéines cellulaires.

Nous avons réalisé un certain nombre d'expériences en tâchant d'éviter ces causes d'erreur. Mais nous n'avons en somme qu'ébauché le sujet; il exigerait en

réalité une étude de longue haleine que nous n'avons pas pu réaliser pour le moment, en nous plaçant dans toutes les conditions voulues. Mais nos résultats nous ont déjà prouvé que les besoins nutritifs de l'Aspergillus ne sont pas si bien connus qu'on l'admet actuellement, et que ce champignon ne doit pas rester indifférent au manque de vitamines dans le milieu.

Après quelques tâtonnements, qui nous ont montré la réalité des causes d'erreurs dont nous avons parlé, nous nous sommes arrêté à la technique expérimentale que nous allons décrire. Mais à la fin de notre étude nous sommes arrivé à la conclusion qu'elle n'est pas la meilleure.

Pour préparer le milieu de Raulin nous avons employé des sels « purs Poulenc », mais quelques-uns d'entre eux provenaient de flacons qui avaient été déjà ouverts à diverses reprises depuis quelques mois. Ces sels pris avec des pinces et pesés dans des capsules préalablement portées au fer rouge furent introduits dans un grand ballon contenant de l'eau bidistillée arrivant directement dans celui-ci au sortir du réfrigérant (en évitant la contamination par les spores de l'air).

Tous les verres ayant servi aux expériences furent nettoyés par la soude, puis par un mélange d'acide sulfurique et bichromate de potassium bouillants, puis chauffés six heures à 190° au poupinel.

Le liquide de Raulin réparti dans des ballons de 100 centimètres cubes environ fut chauffé pendant une

heure à huit heures à 132°-134°. Dans certains ballons, on introduisit du jus de citron, de la décoction de culture d'Aspergillus en milieu de Raulin portée ensuite à des températures plus ou moins hautes, de la macération de pomme (avec ou sans écorces), de l'autolysat de poumon de cobaye. Nous avons cherché à introduire dans les milieux une quantité minime de spores sans y introduire aucun sporange. Pour arriver à ce résultat nous avons mis en suspension au moyen d'un fil de platine (préalablement rougi) quelques sporanges, dans un tube à essai contenant 10 centimètres cubes d'eau bidistillée et chauffée préalablement plusieurs heures à 134°, après agitation rapide pour mettre les spores en suspension. Nous avons rapidement filtré aseptiquement sur papier filtre (préalablement autoclavé). En prélevant au moyen d'une anse de platine une gouttelette de la suspension des spores, nous avons ensemencé les ballons.

Dans une expérience où nous avions introduit dans chaque ballon une centaine de spores (le milieu ayant été chauffé une heure à 134°), la culture partit le cinquième jour et atteignit son développement maximum le vingtième jour en moyenne; dans un cas il n'y eut pas de culture après la troisième semaine.

Le même milieu ensemencé avec quelques sporanges cultive en quarante-huit heures et la culture atteint son maximum en onze jours. Donc la chaleur n'a pas altéré la valeur nutritive des éléments du milieu.

D'autre part, si on ensemence avec une centaine de

spores le milieu additionné de 1 centimètre cube de macération de pomme (eau bidistillée et pomme hachée à parties égales) ou de décoction d'aspergillus dans cinq fois son volume d'eau bidistillée stérilisée dix minutes à 115°), les cultures partent en trois jours mais atteignent le maximum le dixième jour avec la pomme, le vingt-deuxième jour avec l'Aspergillus.

Dans d'autres expériences, le milieu de Raulin fut chauffé pendant trois heures et demie à 134°. Le milieu reste bon, car ensemencé avec quelques sporanges la culture se produit en vingt-quatre heures et atteint son maximum le dixième jour. Mais ensemencé avec 200 spores il n'a pas cultivé en trois semaines. Additionné d'une goutte de décoction d'aspergillus autoclavée deux heures à 134° il n'y a pas eu de culture.

Lorsque le milieu de Raulin fut chauffé sept heures à 127°, l'ensemencement de quelques sporanges produit une culture en vingt-quatre heures qui atteignit son maximum le septième jour. Seize ballons furent ensemencés avec 200 spores environ. Quatre ne furent pas additionnés de vitamines : parmi ceux-ci un ne donnait aucune culture après trente-huit jours; un autre cultiva le vingtième jour, mais ne donna qu'un mycelium sans spores; les deux autres cultivaient en trois jours et en dix-sept jours, mais les spores n'avaient pas leur coloration noire normale. Elles étaient couleur tabac.

Quatre autres ballons furent additionnés de dix gouttes de décoction d'Aspergillus chauffée sept heures à

127°; les cultures débutèrent le troisième jour et atteignirent leur maximum vers le treizième jour. Lorsque la décoction fut chauffée seulement à 115° dix minutes, les ballons ne donnaient aucune culture au bout de treize jours.

Le chauffage a eu donc pour conséquence de mettre en évidence la vitamine de la décoction d'Aspergillus.

Enfin, les meilleurs résultats ont été obtenus en additionnant les ballons de dix gouttes d'une macération de pommes. Le troisième jour il est apparu jusqu'à 18 colonies à la surface du liquide et les cultures arrivaient à leur maximum entre le troisième et le septième jour. Les sporanges étaient très gros, noirs et abondants.

Nous citerons enfin d'autres expériences pour lesquelles nous avons employé un Aspergillus de troisième génération provenant de milieux très pauvres en vitamines.

Nous avons employé dans celles-ci du liquide de Raulin chauffé huit heures à 132°. Un des ballons ensemencé avec quelques sporanges a cultivé en quarante-huit heures; le maximum de développement fut atteint le dix-septième jour.

Les autres ballons furent ensemencés avec 400 à 500 spores. Les cultures débutèrent le onzième jour en moyenne, mais le mycélium avait un aspect lisse anormal, les bords tournés en bas plongeant dans le liquide. Les sporanges très petits, couleur tabac, étaient clairsemés à la surface du mycelium grisâtre. La culture atteignit son maximum vers le vingt-sixième jour.

Le champignon avait le même aspect dans les milieux additionnés de 10 gouttes de décoction d'Aspergillus chauffée huit heures à 132°, mais les cultures débutèrent plus tôt, vers le quatrième jour.

Par contre, l'addition de quelques gouttes de liquide de macération de pommes (stérilisé dix minutes à 115°) eut pour résultat de donner des cultures très développées déjà le quatrième jour et atteignant le maximum de développement le vingtième jour. Le mycélium très blanc tout à fait normal se couvrit rapidement de gros sporanges très noirs extrêmement abondants.

Lorsque la macération de pomme fut chauffée préalablement deux heures quarante-cinq minutes à 134°, s'il est vrai que la culture débuta dans le même délai, le mycélium reprit son aspect anormal avec de petits sporanges clairsemés et le développement se fit très lentement pour atteindre son maximum le vingt-troisième jour seulement.

Le jus de citron, la pulpe de pomme ont très peu d'action sur l'Aspergillus. L'écorce de la pomme est la plus active parmi les substances que nous avons essayées.

On voit donc que l'Aspergillus ne se cultive que très mal, surtout après plusieurs générations dans des milieux chauffés à une certaine température.

Ces résultats ne nous semblent pas pouvoir être mis sur le compte de l'action du chauffage, puisque le champignon, ensemencé dans les conditions ordinaires (cinq ou six sporanges), se cultive dans les délais

normaux et a une apparence normale. Le chauffage jusqu'à une certaine température a un effet plutôt favorable.

Nous avons vu que la décoction d'Aspergillus ajoutée préalablement au milieu a une action plus marquée sur les cultures lorsqu'elle a été portée à 134°, que lorsqu'elle a été portée à 115°. D'autre part, le chauffage en milieu acide a pour résultat d'intervertir le sucre, ce qui est un travail de moins pour le champignon. Nous avons d'ailleurs fait l'expérience de chauffer séparément l'acide tartrique des autres constituants du milieu.

Les cultures ont été plus rapides et plus abondantes lorsqu'ils avaient été chauffés ensemble dans la même solution.

Le chauffage à notre avis a surtout le désavantage de dégrader la matière organique qui pourrait se trouver dans le milieu (celle qui peut adhérer au verre, celle qui est apportée par les spores de l'air) et de mieux libérer les vitamines qui peuvent s'y trouver.

Nous croyons donc que, pour arriver à des résultats indiscutables, ces expériences doivent être reprises de la façon suivante : employer des sels et des sucres recristallisés et aussi purs que possible; faire des solutions dans de l'eau redistillée en évitant autant que possible, pendant toutes les manipulations, l'introduction de matières organiques dans le milieu; nettoyer d'une façon particulière tous les verres employés, filtrer à la bougie et ensemencer avec le minimum de spores, en

évitant naturellement d'introduire un seul sporange dans le milieu.

III. — Plantes supérieures

Mazé, dès 1911, s'est attaché à l'étude des besoins nutritifs des plantes supérieures.

Il a montré qu'une graine de maïs peut se développer dans un milieu synthétique contenant 15 corps simples. Mais il a reconnu lui-même à la fin de son travail : « l'influence bienfaisante des matières organiques ajoutées à la solution minérale ; mais cette même série d'expériences prouve en même temps que les matières organiques ne sont pas indispensables, *si l'on excepte bien entendu les réserves séminales, qui elles ne sont pas négligeables comme poids, puisqu'elles atteignent environ 4 à 5 décigrammes par graine.* » (C'est nous qui soulignons.)

Bottomley, depuis 1914, a étudié les vitamines nécessaires aux plantes supérieures qu'il a appelées *auximones*.

Il a montré que l'extrait aqueux de 0 gr. 18 de tourbe bactérisée (dont nous avons déjà parlé), ajouté au milieu complet de Detmer, où poussent des plantules de *Primula malacoides*, produit des plantules d'une taille double.

Les plantules de blé placées dans le liquide nutritif complet de Detmer, dépérissent au bout d'un temps donné. Lorsqu'on l'additionne du précipité argentique des extraits aqueux contenant les auximones à raison

de 0,35 pour un million, les plantules ont un aspect florissant et augmentent de 50 0/0 en poids pendant le même temps. Par des expériences avec des radis Jones a obtenu des résultats analogues.

Bottomley pense que pendant la germination il se forme dans la graine des substances spéciales pour la croissance, qui rendent capable le jeune embryon d'utiliser les matériaux de la graine.

Il est arrivé à cette conception à la suite des expériences suivantes : Des plantules de blé auxquelles on enlève la graine aussitôt que cela est possible après le début de la germination, placées dans le milieu minéral synthétique, dépérissent et perdent 10,9 0/0 de leur poids primitif au bout de dix-sept jours. Si on complète le milieu nutritif par l'addition de 0,35 par million de la fraction argentique contenant l'auximone, elles gagnent dans le même temps 59,3 0/0 par rapport à leur poids primitif.

Cette conception est d'autant plus admissible qu'elle concorde à notre avis avec les expériences très intéressantes publiées par Briggs dans un autre ordre d'idées. Cet auteur est arrivé à la conclusion que le développement de la feuille commence à une période où elle n'a pas le pouvoir de photosynthèse. L'apparition de ce pouvoir ne coïnciderait pas avec le verdissement, et la feuille verte jeune ne le possède pas. Il faut attendre le développement d'un facteur interne autre que la chlorophylle. Ce facteur semble augmen-

ter rapidement avec l'âge, que la feuille soit laissée à la lumière ou à l'obscurité.

L'expérience capitale de Briggs est la suivante : une feuille d'une jeune plantule de haricot qui a été cultivée à l'obscurité est coupée et verdie intensément à la lumière. Elle aura une activité photosynthétique nulle ou presque. Si on refait la même chose avec une feuille de la même plantule lorsque celle-ci est plus âgée, elle aura un grand pouvoir de photosynthèse. On est donc en droit de conclure que à partir d'un moment donné il intervient un facteur qui n'existait pas au début, et qui est aussi nécessaire que la chlorophylle pour la photosynthèse.

Il est donc possible que dans les expériences de Bottomley la suppression de la graine rende impossible la synthèse de ce facteur aux dépens des auximones du sol.

Brown (cité par Bottomley) a d'ailleurs montré que pendant la germination certaines substances solubles azotées, essentielles pour la plantule se forment dans l'endosperme et sont absorbées par l'embryon.

De plus, lorsqu'on prive les semis de blé de leur endosperme quand ils sont jeunes, ils ne croissent pas bien si on ne leur fournit pas des auximones.

D'autres expériences de Bottomley sur *Lemna Minor* montrent que lors de la germination il doit se former dans les graines l'auximone indispensable à cette plante, car l'extrait aqueux des graines sèches est inactif, tandis

que celui des graines germées agit sur la croissance de Lemna comme la tourbe bactérisée.

Lemna Minor ne peut pas se développer en milieu minéral. Dans la nature elle pousse d'ailleurs dans les eaux stagnantes riches en matières organiques en décomposition. L'addition de 368 parties par million de matières organiques de l'extrait aqueux de tourbe bactérisée permet l'obtention de soixante-deux fois plus de plantes en poids, par rapport au poids primitif. Treize parties par million du précipité phosphotungtique permettent d'obtenir un poids de plantes deux fois et demie supérieur au poids initial. Mais le précipité phosphotungtique ne semble pas être un bon adsorbant des auximones.

Bottomley est arrivé à la conclusion que les graines « contiennent un minimum d'auximones nécessaires à la croissance, mais que pour avoir la croissance *optima* il faut redonner aux plantes des auximones ». Cet auteur pense que les auximones doivent jouer un rôle dans le métabolisme des plantes, car lorsqu'on en introduit dans le milieu nutritif le protoplasma est plus dense, les noyaux sont plus grands et il y a un nombre bien plus grand de chloroplastes.

Les auximones sont solubles dans l'eau, l'alcool dilué. Elles sont précipitées des extraits par l'argent, la baryte. L'acide phosphotungstique ne précipite qu'en partie les auximones; la plus grande partie reste dans l'extrait aqueux. Les auximones ne sont pas détruites par un chauffage de trente minutes à 134°.

Les quantités d'auximones nécessaires sont minimes. L'*Azotobacter chroococcum* qui les synthétise ajouté à raison de 0 gr. 1 pour 100 centimètres cubes de solution de Detmer, c'est-à-dire vingt-neuf parties des matières organiques pour un million, porte en six semaines le nombre de Lemna Minor de 10 à 26.732, ce qui équivaut à une augmentation de 23 0/0 dans le poids sec total. Les témoins dans le même temps passaient de 10 à 1.779 et perdaient 33 0/0 de leur poids sec total.

Lumière a nié l'existence des auximones, mais ses arguments ne nous semblent pas convaincants. Il nous est impossible ici de les reprendre un à un pour en faire la critique, car ceci nous entraînerait trop loin.

Les plantes synthétisent-elles les vitamines nécessaires aux animaux supérieurs ? Il semble démontré qu'il en est ainsi tout au moins pour les facteurs A et C. Le facteur A est synthétisé par les plantes en croissance, à la lumière et à l'obscurité (Wilson). La synthèse semble pourtant plus rapide à la lumière. Le facteur C est synthétisé pendant la germination (Furst, Chick et Hume, Chick et Delf). Quant à la vitamine B, elle est contenue tout entière dans l'embryon (Voegtlin et Myers). Elle se trouve aussi bien dans les végétaux pourvus de chlorophylle que dans ceux qui en sont dépourvus (Orton, Mc Collum et Simmonds).

Les algues synthétisent la vitamine A (Jameson, Diummond et Coward).

Besoins en vitamines des organismes animaux

I. — Protozoaires

1° *Amibes*

Amaeba limax. — En 1916, Goodey rapporta que la terre traitée par le toluène (2 0/0) et chauffée ensuite pendant deux heures à 65° (ce qui élimine le toluène) se montre très défavorable pour le développement des amibes. Par contre, si on y ajoute 5 0/0 de terre intacte les amibes peuvent se développer normalement.

Ceci faisait prévoir que le traitement qu'on avait fait subir à la terre avait enlevé ou détruit partiellement un élément indispensable au bon développement des amibes.

2° *Infusoires*

Ciliés (Paramecium aurelia et caudatum, colpidium colpoda, Steini, cucullus, Enchelys farcimen, etc.).

Peters, à qui l'on doit la connaissance des milieux synthétiques pour la culture des Paramécies (1919), aboutissait à cette conclusion que, même dans les milieux les plus complets, il arrive une période où les infusoires commencent à diminuer de taille et semblent vivre aux dépens de leur propre protoplasme. Quoiqu'il n'ait pas étudié la question spécialement, il ne

rejetait pas l'hypothèse que les milieux synthétiques ont besoin d'être complétés par l'addition de certaines vitamines.

Nous savons aujourd'hui qu'en effet les protozoaires ne peuvent se développer normalement et indéfiniment en l'absence d'une vitamine appelée provisoirement « substance X » par Robertson.

C'est à Hargitt et Fray que revient le mérite d'avoir en 1917 imaginé la première expérience qui le prouve.

Jusqu'à cette époque, les cultures de Paramécies étaient toujours faites dans des milieux où pullulaient des nombreuses espèces de bactéries indéterminées. Cet élément très variable étant laissé au hasard, jamais deux expériences n'étaient scientifiquement comparables.

Hargitt et Fray établirent un déterminisme expérimental plus rigoureux en cultivant des Paramécies, stérilisées par lavage à l'eau aseptique, dans des milieux dépourvus de bactéries. Or ils constatèrent que si on stérilise les infusions de foin ou de viande par chauffage à 100°, les infusoires s'y développent normalement. Si elles ont été stérilisées à 130°, la culture devient impossible. Donc le chauffage y a détruit quelque chose d'indispensable pour les Paramécies.

D'autre part, si on ensemence ce milieu stérilisé à 130°, avec des bacillus subtilis par exemple, les Paramécies s'y développent parfaitement.

Il n'est d'ailleurs pas nécessaire que les corps bactériens se trouvent dans le milieu. Les liquides où ils ont cultivé filtrés sur Berkefeld sont aussi efficaces (et

à très petite dose) pour rendre au milieu ses propriétés (Robertson).

Les bactéries et particulièrement le bacillus subtilis synthétisent la substance X, qui est indispensable au développement des infusoires et qui permet de conserver leur vitalité pendant très longtemps (Oehler). Elle est nécessaire à tous les protozoaires qui ont été étudiés à ce point de vue jusqu'à ce jour.

La thyroïde semble être la seule glande à sécrétion interne qui la contienne (Shumway). Une quantité minime de glande thyroïde ajoutée aux milieux produit une augmentation de 65 0/0 dans la vitesse des divisions (1).

Le pancréas (Eddy, Shumway), le thymus, l'hypophyse, la surrénale (Shumway) en sont totalement dépourvus. Pour Chambers la surrénale aurait cependant une certaine action.

Le lait malté, la levure, le riz entier contiennent la substance X. Le jus d'orange, le riz poli (Flather), la pomme de terre (Chambers), n'ont pas d'action.

L'avenir dira si la substance X est identique à l'une quelconque des autres vitamines.

Flagellés

Leishmania Donovani. — Rogers, Christophers et Leishman n'ont pu cultiver ce protozoaire parasite que

1. Cet effet n'est dû ni à l'iode ni à l'iodothyrine.

dans les milieux à base de sang défibriné, mais n'ont pas cherché quelle est dans le sang la substance qui agit, ni ses propriétés.

C'est ce que Legroux et Gimenez ont étudié récemment. Ils ont montré que la substance indispensable ne se trouve pas dans les hématies, car les hématies lavées à l'eau physiologique et introduites dans le milieu, ne permettent pas la culture de Leishmania.

Le sérum par lui-même est inactif lorsqu'il ne contient pas les produits de destruction des globules blancs libérés lors du défibrinage.

Ce sont donc les globules blancs qui contiennent la substance indispensable. Ceci fait prévoir que les extraits des organes les moins riches en globules blancs seront les milieux de culture les plus défavorables (foie, poumon, testicule, cerveau, liquide ammiotique) et que ceux qui en sont très riches comme la moelle osseuse rouge et la rate seront des milieux excellents.

Et c'est en effet ce que l'expérience a montré à Legroux et Gimenez. Ils ont de plus établi qu'il suffisait de chauffer les extraits à 100° pendant vingt minutes pour les rendre inactifs.

Spirochètes. — Nous rappellerons seulement les conclusions de Kaneko : les Spirocheta icterohémorragie et hebdomalis doivent avoir besoin de deux vitamines. Une d'elles se trouverait dans le liquide d'ascite et dans le sérum, l'autre dans le pigment sanguin.

D'autres flagellés (heptomonas pyrrhocoris, Frichomastix par exemple) ne se cultivent abondamment

qu'en milieux contenant des extraits organiques (Zotta, Chaton).

II. — Vers

Anguillula aceti. — Les Anguillula aceti du vinaigre ne peuvent pas vivre dans du vinaigre ou de la colle de pâte fraîche stérilisés, ni dans des milieux artificiels composés de sels, peptone et lécithine.

Elles se développent par contre dans les mêmes milieux fermentés ou additionnés d'autolysat de levure ou de son extrait alcoolique (90 0/0) repris par l'eau.

D'autre part, la levure manque d'un élément dont l'absence ne permet pas la reproduction, et qui se trouve dans l'autolysat de lécithine.

Ces expériences de Guyenot et Zimmerman suggèrent que les vers ont besoin de deux vitamines : l'une d'elles soluble dans l'eau et l'alcool, non détruite par chauffage à 120° à l'autoclave (les auteurs n'indiquent pas la durée), l'autre se trouvant dans la lécithine autolysée. Il semble possible qu'il s'agisse des deux vitamines A et B.

III. — Insectes

Pasteur croyait que la vie des animaux est impossible en l'absence des bactéries. Certains expérimentateurs à la recherche de preuves qui infirmeraient ou confirmeraient cette hypothèse choisirent les insectes comme animaux d'expérience. Ils furent ainsi amenés à étudier leurs besoins nutritifs.

Bogdanow en 1908 fut le premier qui réussit à élever des mouches aseptiques. Il montra que sur de la viande stérilisée les mouches ne se développent pas; si on l'additionne de trypsine (ou si on l'ensemence avec des bactéries protéolytiques) elles y prospèrent. Wollman confirma ces résultats.

Les recherches de Loeb et Northrop et surtout celles de Guyénot, sur Drosophila ampelophila aseptique, ont abouti à la conclusion que dans l'extrait alcoolique de l'autolysat de levure ou de foie de bœuf il existe une substance indispensable à la vie de l'insecte. D'après ses propriétés, elle doit être identique à l'un des facteurs B. En son absence tout élevage est impossible dans un milieu peptone-lécithine-sels minéraux.

D'autre part, si la lécithine est supprimée, les larves meurent, car alors, elles ne peuvent synthétiser les graisses aux dépens des albuminoïdes, en quantité suffisante.

La lécithine a été trouvée par Guyenot le plus efficace d'une série de corps gras essayés.

Lorsque les larves sont privées de la vitamine contenue dans la levure, elles présentent des symptômes de paralysie progressive qui sont l'équivalent de ceux qu'on observe chez les animaux supérieurs. Guyénot en a donné une description très précise : « Après une période de grande activité où on les voit aspirer par d'incessants mouvements du pharynx le fluide nourricier, tôt ou tard on observe que leurs mouvements se ralentissent et se raréfient; les larves ne se déplacent plus que

mollement à la surface du milieu, opèrent de temps en temps quelques mouvements de succion puis tombent dans un état d'immobilité qui devient de plus en plus fréquent et prolongé. Finalement elles restent immobiles pendant des heures figées dans n'importe quelle position. Le vaisseau dorsal présente des contractions très lentes séparées par des pauses parfois excessivement longues; les mouvements de l'intestin sont également de plus en plus espacés. »

Bacot et Harden ont récemment confirmé que Drosophila a besoin d'une vitamine de la levure et qu'elle se passe de facteur C. Ils ont constaté aussi que l'addition de beurre est indispensable et que le beurre est utilisable par des larves, mais la preuve qu'elles ne peuvent se passer du facteur A ne semble pas avoir été fournie.

On peut prévoir par analogie que d'autres insectes que les drosophiles et les mouches domestiques doivent avoir des besoins semblables en vitamines.

En ce qui concerne les abeilles il y a déjà des fortes présomptions. Le miel et le nectar ont été trouvés pratiquement dépourvus de vitamines (Dutcher, Faber, Hawk). Les larves d'abeilles doivent donc trouver une source de facteur B ailleurs que dans le miel. En effet, on sait que les abeilles ne remplissent pas de miel tous les alvéoles; çà et là elles en remplissent un avec du pollen. Or, Dutcher a démontré que ce pollen constitue justement une réserve importante de facteur B

que les abeilles ont constamment à leur disposition pour elles et pour leurs larves.

IV. — Batraciens

En ce qui concerne les batraciens, seules les grenouilles ont été étudiées jusqu'à ce jour.

En employant des régimes purifiés, Harden, Zilva ont trouvé que les têtards ont besoin du facteur A pour arriver à l'état adulte. On a observé d'ailleurs (Billard) que les têtards sont très avides d'algues, très riches comme on sait en facteur A. Le facteur B est aussi indispensable à leur croissance (Emmet et Allen).

D'après Harden et Zilva, si aux grenouilles adultes on supprime les facteurs A et B simultanément (régime purifié composé de caséine 20, amidon 75 et sels 5 0/0), elles meurent en quatre mois après avoir présenté des symptômes de parésie des pattes postérieures qui restent dans l'extension.

Privés seulement du facteur A (recevant 0,5 à 1 0/0 d'autolysat de levure dans la ration), elles résistent très longtemps, jusqu'à onze mois, et présentent parfois au moment de la mort, des hémorragies externes.

Privées du facteur B et recevant le facteur A (4 gouttes de graisse de beurre par jour), elles meurent en cent cinquante jours environ avec parfois les symptômes indiqués aux pattes postérieures.

Le facteur C ne semble pas indispensable pour les grenouilles.

V. — Poissons

Ce sont surtout les expériences récentes de Drummond, Zilva, Coward, Jameson et Hjort qui ont montré les besoins en vitamines des animaux marins. Mais seule la vitamine A a été étudiée jusqu'à ce jour.

L'expérience avait montré (Fabre, Domergue, 1900) l'utilité de l'addition de microorganismes végétaux à la nourriture des poissons. Hjort (1914) avait fait remarquer l'importance de l'addition de plankton pour l'élevage des larves de poissons. Coward et Drummond, à la lumière des connaissances actuelles sur les vitamines, ont réalisé des expériences précises sur l'action de la vitamine A sur le développement des larves de truite. La larve trouve dans l'œuf une réserve importante de vitamine A. Lorsque cette réserve est épuisée, elle traverse une période critique, car elle doit trouver dans sa nourriture une quantité suffisante de facteur A. Si cette vitamine lui manque, sa croissance s'en ressent très rapidement. Or, les plantes marines sont riches en facteur A; les algues marines peuvent même la synthétiser (Jameson, Drummond et Coward). Drummond et Zilva ont suggéré que « l'extraordinaire augmentation dans le nombre des plantes marines qui commence aussitôt qu'augmente l'intensité et le temps d'action de la lumière solaire est suivie de la multiplication des copépodes, des larves de décapodes, des mollusques, etc., dont la croissance et le développement dépendent de leur alimentation avec des plantes microscopiques. Les

animaux du plankton contiennent des quantités relativement très grandes de facteur A, qui provient surtout des diatomées dont ils vivent. Le plankton forme la denrée principale d'innombrables espèces d'animaux marins, depuis les poissons de petite taille jusqu'aux baleines. Ceci explique la présence abondante de facteur A dans leurs tissus. Les poissons qui donnent les plus grandes quantités d'huile de foie (morue, merluche et gade) mangent des espèces variées et en particulier le capelan, petit poisson très riche en facteur A. L'origine de ce facteur dans les huiles de poisson est dans le pouvoir synthétique des algues marines qui constituent l'aliment fondamental de tous les animaux marins. »

Ces mêmes auteurs ont constaté que la teneur en facteur A des huiles de poissons varie énormément suivant l'époque à laquelle ils ont été tués.

Hjort a rapporté des faits et des expériences qui sont en parfait accord avec ce qui précède. Il a rappelé que les investigateurs norvégiens ont montré que la croissance des poissons aux latitudes éloignées de l'équateur s'effectue seulement pendant quelques mois du printemps et de l'été, et qu'elle est totalement arrêtée pendant l'hiver. La qualité des poissons change aussi suivant les saisons (la quantité de graisse augmente pendant l'été, le foie pèse au moins trois fois plus qu'en hiver). Dans les latitudes basses, la croissance des poissons est bien plus uniforme au cours de l'année. Les variations observées dans les latitudes hautes tiennent

aux variations saisonnières dans le développement général des plantes marines et du plankton.

VI. — Oiseaux

Pigeons

Avitaminoses A et C

Tous les expérimentateurs sont d'accord pour affirmer que les pigeons sont totalement indifférents à l'absence du facteur antiscorbutique dans la ration (Givens et Mc Clugage, Mac Carrisson, Simmonet, Sugiura et Benedict, etc.).

En ce qui concerne l'avitaminose A, seuls Sugiura et Benedict ont réalisé des expériences précises. Ils sont arrivés à élever des pigeons depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte (les pigeons passent de 20 gr. à 330 gr.) avec un régime d'aliments purifiés, dépourvus non seulement du facteur A, mais aussi de graisses. Ce régime est composé de caséine 22 parties, sucre de canne 10, amidon 27, agar 2, sels (Osborne et Mendel) 3, levure de bière 6. Ils ont montré qu'il faut donner aux pigeons adultes une quantité d'aliments équivalente à 70 calories par jour, c'est-à-dire environ 18 grammes du mélange indiqué, additionné de 5 gr. 48 de sucre. Avec cette ration les femelles pondent des œufs en quantité et de qualité normale, et élèvent normalement leurs petits.

Avitaminose B

Pour produire cette avitaminose, la seule à laquelle les pigeons soient sensibles, on peut employer un des quatre régimes suivants que nous allons étudier séparément : graines décortiquées autoclavées ou non, graines décortiquées complétées, graines entières autoclavées, aliments débarrassés du facteur B par les solvants.

1° *Graines décortiquées autoclavées ou non.* — Le riz a été presque exclusivement choisi par les expérimentateurs, car sa décortication est poussée à fond dans le commerce par le polissage, et aussi parce qu'il est facile de s'en procurer.

Disons pour commencer que le riz poli est loin de constituer à lui tout seul une ration complète ni bien équilibrée.

En effet, le riz poli contient en moyenne pour cent : eau 13,2, protéiques 8,1, graisses 1,3, hydrates de carbone 75,5, cellulose 0,9, sels 1. Donc il fournit un excès d'hydrates de carbone et une quantité insuffisante de protéines, de sels minéraux et de cellulose. Il est de plus très déficient en trois éléments indispensables : sodium (0,25 0/0), calcium (0,09 0/0) et fer (0,009 0/0).

D'autre part, 20 grammes de riz poli équivalent à 70 calories, ce qui constitue le minimum que les pigeons adultes doivent recevoir par jour. Or, dès les premiers jours, ceux-ci n'ingèrent spontanément qu'une quinzaine de grammes et bien moins par la suite.

Les critiques qu'on peut donc adresser à l'emploi

exclusif du riz poli (ou autres graines décortiquées) sont importantes et il faut en tenir compte lorsqu'il s'agit d'interpréter les modifications anatomo et physio-pathologiques observées chez le pigeon.

Quoi qu'il en soit, voyons quels sont les symptômes présentés par les pigeons lorsqu'ils sont soumis à un régime composé de graines décortiquées variées, autoclavées ou non à 130° pendant une heure dans des nouets de tarlatane.

Dans tous les cas les symptômes sont à peu près les mêmes; seul varie le moment de leur apparition. Ainsi, avec des graines décortiquées variées, les pigeons meurent en vingt-cinq à trente jours (Weil et Mouriquaud), avec du riz décortiqué en vingt-sept jours, avec du riz poli autoclavé vers le vingt et unième jour.

Exceptionnellement, pour des causes que nous entrevoyons et dont nous parlerons dans le chapitre suivant, certains pigeons meurent bien plus tôt — vers le dixième ou le quinzième jour — d'autres bien plus tard, vers le quarantième jour.

Laissant de côté ces cas exceptionnels, et prenant comme type de description l'avitaminose des pigeons nourris avec du riz poli autoclavé par exemple, nous allons rapidement énumérer les symptômes présentés par une quinzaine de pigeons dont les poids oscillaient entre 286 et 474 grammes (12 mâles et 3 femelles).

Période d'incubation. — Nous appellerons période d'incubation celle pendant laquelle l'observation directe ne décelle rien d'anormal chez les animaux.

Elle dure sept jours environ avec le riz poli autoclavé. L'animal vit alors avec ses réserves en vitamines, en sels minéraux, etc., maintient son poids primitif et peut même augmenter de poids pendant les premiers jours.

Exceptionnellement, les pigeons refusent totalement d'ingérer le riz dès le début. Dans un cas, un de nos pigeons nourri avec du riz poli *ad libitum* et recevant par gavage un gramme de levure de bière sèche par jour se laissa mourir d'inanition en seize jours, ayant perdu 45 0/0 de son poids.

Variations de la courbe de poids. — A partir du septième jour, le poids commence à décliner et descend assez régulièrement jusqu'à la mort, malgré le gavage des animaux.

Au moment de la mort les pigeons ont perdu environ 30 0/0 de leur poids (25 0/0 à 35 0/0). Lorsqu'ils n'ont pas été gavés la perte peut atteindre mais ne dépasse pas 40 0/0.

Par contre, elle est bien plus considérable et peut atteindre 46 0/0 chez les pigeons nourris avec du riz lorsqu'on prolonge l'avitaminose en guérissant passagèrement et à plusieurs reprises les animaux par l'administration de vitamines dans les jours qui auraient précédé la mort (voir pigeon 45, graphique I).

Variation de la température centrale. — Entre le huitième et le douzième jour apparaît chez les pigeons un symptôme constant : ils restent immobiles, somnolents, avec les plumes ébouriffées; ils se tiennent « en

boule » dans un coin de la cage. Après le douzième ou le quinzième jour, la courbe de température descend légèrement.

Il y a ensuite un parallélisme remarquable entre les courbes de poids et de température. Nous en donnons un exemple dans le graphique I.

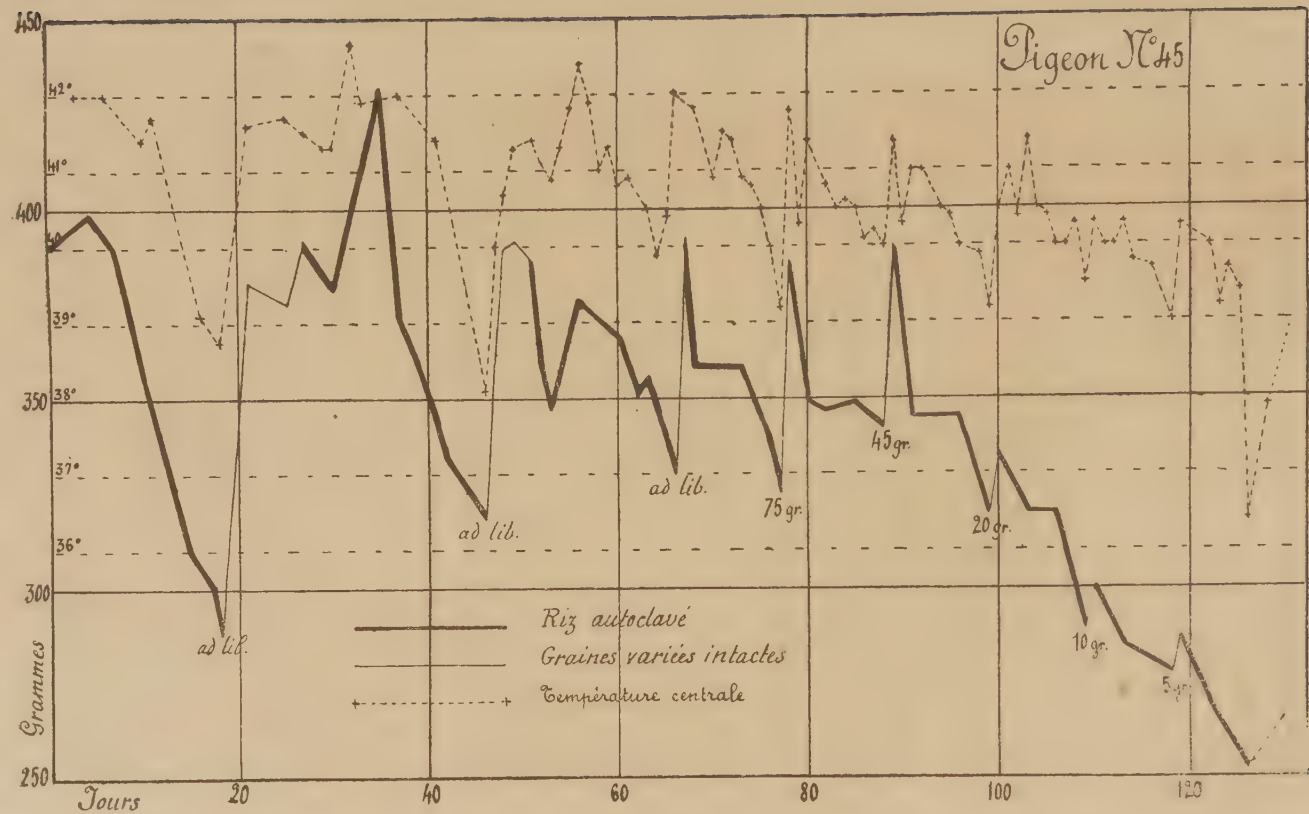
Chez les pigeons privés de vitamines la température du soir est inférieure à celle du matin et vers la fin de l'expérience l'écart entre ces deux températures s'accentue.

La température prise dans les vingt heures qui précèdent la mort est parfois inférieure de 7 à 11 degrés par rapport à la normale (41°5-42°2). La température minima que nous avons observée a été de 30°8.

La constatation d'une température aussi basse n'est pas d'un pronostic fatal et les pigeons peuvent encore être guéris complètement par l'administration de vitamines. Au-dessous de 30° le pronostic est fatal. L'augmentation de la température centrale persistante douze heures après l'ingestion des vitamines est à notre avis le critérium le plus certain de la guérison.

Troubles digestifs. — C'est au cours de la deuxième semaine d'expérience (surtout à partir du neuvième jour) que les pigeons nourris avec du riz, manifestent une anorexie qui ne fait que s'accroître par la suite. Ainsi, il est indispensable de commencer le gavage des animaux entre le neuvième et le quatorzième jour.

Entre le treizième et le seizième jour apparaît d'une façon presque constante la diarrhée. Les matières sont


Pigeon N° 45
450
400
350
300
250
Grammes
42°
41°
40
39°
38°
37°
36°
Jours
20
40
60
80
100
120
ad lib.
ad lib.
ad lib.
75 gr.
45 gr.
20 gr.
10 gr.
5 gr.
Riz autoclavé
Graines variées intactes
Température centrale

Graphique I.

semi-liquides, verdâtres, riches en pigments biliaires.

Exceptionnellement elles contiennent du sang et ce symptôme précède de un à trois jours la mort qui survient précocement avant l'apparition des symptômes nerveux.

Quelque temps après la diarrhée apparaissent les regurgitations et même des véritables vomissements, ce qui rend le gavage très difficile.

Troubles nerveux. — Avant de les décrire, nous ferons les remarques suivantes relatives à leur fréquence et qui s'appliquent également aux différentes séries de pigeons soumis à des régimes bien équilibrés.

Approximativement, 20 0/0 des pigeons meurent sans présenter aucun symptôme nerveux apparent. Ils ont une mort subite foudroyante sans aucun prodrome entre le neuvième et le quatorzième jour en général. 30 0/0 ont seulement comme seul symptôme nerveux de la torpeur, de la somnolence et une asthénie très marquée à partir du huitième jour. Ils ne réagissent pas lorsqu'on les prend et semblent totalement indifférents à ce qui se passe autour d'eux et ceci jusqu'au moment de la mort qui arrive chez eux tardivement.

Seulement chez 30 0/0 de nos pigeons nous avons observé le syndrome classique complet composé de troubles moteurs et sensitifs et de crises spasmodiques tétaniques avec troubles aigus de l'équilibration et du rythme respiratoire. 20 0/0 ont présenté uniquement des troubles moteurs et sensitifs.

A propos des troubles permanents du rythme res-

piratoire, nous dirons seulement qu'ils existent dans 80 0/0 des cas à partir du quinzième jour environ et qui consistent en un ralentissement important. Ainsi, le nombre de respirations par minute qui chez les pigeons normaux est de 50 à 60 tombe chez les pigeons en expérience jusqu'à 20 vers la fin, dans l'intervale des crises.

Troubles moteurs. — Ils sont les premiers en date et apparaissent presque en même temps que les troubles sensitifs. Les pigeons recevant du riz poli autoclavé sont des mauvais sujets d'observation pour l'analyse des troubles nerveux et l'étude de leur ordre d'apparition, car ceux-ci apparaissent brusquement et presque simultanément deux ou trois jours avant la mort, parfois le jour même. Souvent un animal bien portant la veille est déjà très malade le lendemain matin, il ne peut plus voler et arrive rapidement dans la journée à la période des crises convulsives.

Chez les pigeons recevant du riz poli non chauffé ou mis à des régimes bien équilibrés, les symptômes nerveux apparaissent progressivement entre le septième et le quatrième jour avant la mort et leur étude est possible dans des meilleures conditions.

Vers le dix-septième jour apparaît la paralysie de pharynx et du jabot. L'animal ne peut plus déglutir les aliments avec lesquels on le gave, malgré les contractions exagérées des muscles accessoires de la déglutition (muscles de la ceinture scapulaire et peauciers). Même si les aliments arrivent dans le jabot, celui-ci ne se vide plus et ne fait que se distendre.

Un ou deux jours après apparaît la parésie des fléchisseurs des orteils et l'animal devient totalement incapable de se tenir sur sa perche. Rapidement, les extenseurs des orteils et des pattes sont pris à leur tour et ceci explique à ce moment l'apparition des troubles de la démarche. Lorsqu'on chasse l'animal, il cherche à courir mais après avoir fait gauchement et en titubant quelques pas ou quelques mètres, en décrivant un cercle, il tombe en avant avec les ailes écartées. Il se relève et retombe ainsi à plusieurs reprises. A l'état de repos il présente en certains cas un tremblement généralisé continu.

A ce moment, le pigeon est encore capable de faire des vols ascendants, mais bientôt les ailes sont parésiées à leur tour et même le vol descendant devient impossible.

Ce sont ensuite les muscles antérieurs et parfois les latéraux du cou qui sont parésiés; une fois sur cinq ce sont les muscles postérieurs. Ceci entraîne la rétraction permanente de la tête avec ou sans torsion latérale.

Troubles sensitifs et cutanés. — Ils apparaissent presque en même temps que les troubles moteurs. Ils existent surtout dans les pattes et consistent en une insensibilité marquée à la douleur, que celle-ci soit provoquée par la chaleur (atouchement avec un fil de platine porté au rouge) ou par le pincement.

Nous n'avons pas recherché l'insensibilité au froid, mais elle existe aussi d'après Mac Carrison. Cet auteur signale d'autre part que, parfois, la cornée est insen-

sible au toucher et que la vue est diminuée. Pour ce qui est de ce dernier fait, nous l'avons observé nous-même chez certains pigeons qui, sans avoir encore aucun trouble moteur apparent, avaient de la maladresse pour picorer les graines.

Comme troubles cutanés, nous avons seulement constaté la couleur un peu plus foncée de la peau et sa sécheresse, sauf dans les cas de beriberi humide avec œdèmes généralisés constatables par l'examen direct qui chez nos pigeons à tous les régimes n'ont pas dépassé 3 0/0.

Dans tous les cas, les pigeons ne soignent plus leur plumage qui devient terne et sale, mais nous n'avons pas constaté la chute des plumes que certains auteurs signalent.

Crises convulsives avec troubles de l'équilibration. — Les accès convulsifs commencent, chez les pigeons nourris avec du riz poli autoclavé, un ou deux jours avant la mort. Subitement l'animal est pris de contractures tétaniques localisées, surtout dans les muscles qui étaient auparavant paralysés, en particulier les extenseurs des pattes et les postérieurs du cou. Ceci a pour effet de projeter en avant les pattes et les doigts, en hyperextension, et de placer la tête en opisthotonos. Une fois sur cinq la tête est en emprosthotonos.

Pendant une période très courte il y a surtout des convulsions toniques, mais bientôt des convulsions cloniques se surajoutent et dominent la scène. Les ailes se mettent à battre violemment, et les pigeons culbu-

tent en arrière et roulent sur le sol comme une boule en faisant des véritables « loopings », puis ils tournent dans tous les sens en faisant des mouvements de manège. La tête peut décrire un cercle complet autour du cou et rester dans cette position un certain temps.

L'animal manifestement n'a plus le sens de la position de son corps. La synergie des mouvements de l'équilibration est profondément troublée.

Après trente secondes à deux minutes les convulsions cessent, mais il reste une tachycardie considérable, la respiration devient très rapide et superficielle pendant une minute environ. Ensuite tout rentre dans l'ordre et le pigeon est calme. Les accès se répètent spontanément plusieurs fois dans la journée; mais peuvent être provoqués à volonté par une excitation quelconque.

2° *Graines décortiquées complétées.* — Après ce que nous avons dit sur les déficiences des graines décortiquées, on ne devra pas s'étonner des résultats obtenus en nourrissant des pigeons avec du riz poli et une quantité suffisante de levure pour empêcher la polynévrite.

Seidelle, d'une part, est arrivé à conserver ainsi des pigeons pendant trois mois en équilibre de poids, Braddon et Cooper, d'autre part, signalent une perte de poids importante le troisième mois. Quoi qu'il en soit, Funk et Dubin rapportent que, avec le régime dont nous parlons, les pigeons finissent par perdre du poids et mourir au bout de quatre mois sans présenter des symptômes nerveux de l'avitaminose B.

Il est donc prouvé d'une façon directe que le riz poli

additionné du facteur B est incapable d'assurer une survie normale des pigeons.

Mais il semble même que le riz dûment complété reste un aliment non adéquat pour ces oiseaux. En effet, d'après les expériences de Mc Collum et Kennedi et de d'après les expériences de Mc Collum et Kennedy et de d'aliments purifiés et de sels destinés à le compléter mais dépourvu de facteur B, les pigeons se comportent comme s'ils recevaient le riz seul.

Ces faits sont aujourd'hui inexplicables. Il est possible que le riz doive être complété par certains éléments qui existent dans la balle de Paddy et qui n'aient pas été introduits dans les mélanges salins administrés.

Nous sommes porté à le croire, après les résultats obtenus lorsqu'on fait ingérer aux pigeons, nourris avec du riz poli, de la balle de puddy incinérée au moufle jusqu'à disparition totale du charbon.

Nous avons constaté que l'administration journalière d'un gramme des cendres ainsi obtenues, et dont les pigeons sont très avides surtout au début, retarde l'apparition de tous les symptômes et prolonge la survie d'une dizaine de jours.

Or, avec les régimes à base de riz complété, dans lesquels on introduit des mélanges synthétiques de sels, l'apparition des symptômes et la mort sont plutôt avancés.

3° *Graines entières autoclavées.* — Le millet est une des rares graines qui semble contenir tous les éléments essentiels et en proportions convenables pour la nutri-

tion des pigeons, puisque Mac Carrisson en l'employant exclusivement a pu conserver en parfaite santé ces oiseaux pendant deux cent cinquante jours.

Le riz entier est par contre pour eux un aliment incomplet. Braddon et Cooper, et Simonnet sont d'accord pour affirmer que les pigeons ne peuvent guère vivre plus de trois mois au régime du riz entier.

Nous avons employé un mélange de graines de maïs et de vesce (à parties égales) qui semble convenir aux pigeons puisque les témoins étaient en parfaite santé au bout de deux cents jours d'expérience.

Dix pigeons (pesant 265 à 425 gr.) furent nourris avec le mélange maïs-vesce chauffé à l'autoclave à 128-130° dans des nouets de tarlatane pendant quarante-cinq minutes en présence de vapeur d'eau, puis séchés pendant vingt-cinq minutes à la même température.

Avec ce traitement, la destruction de facteur B n'est pas complète; nous l'estimons à 95 0/0. Il en résulte que la mort des pigeons est retardée de dix jours en moyenne par rapport à celle des pigeons recevant des aliments purifiés dépourvus de facteur B.

Les symptômes sont toujours les mêmes. Le moment de leur apparition seul varie.

La période d'incubation est courte et ne dure guère qu'une huitaine de jours. A partir de ce moment le poids diminue.

La température oscille autour de la normale jusque vers le dix-huitième jour en moyenne.

Ensuite elle descend progressivement et les pigeons se tiennent en boule.

Les troubles digestifs : diarrhée, vomissements, apparaissent vers le vingt-huitième. Les crises cérébelleuses s'installent autour du trentième, et la mort arrive huit jours après en moyenne. Pendant ces dix derniers jours on pourra étudier comme nous l'avons dit, mieux qu'avec les autres régimes, les symptômes nerveux.

Les chiffres que nous donnons sont des moyennes. A partir du dix-huitième jour les moments d'apparition des symptômes et de la mort peuvent se trouver décalés de sept jours dans un sens ou dans un autre, suivant les différents pigeons, leur poids, leur sexe, etc.

La perte de poids au moment de la mort est de 35 0/0 en moyenne. Lorsqu'on prolonge l'avitaminose par l'ingestion de petites quantités de graines non chauffées, la perte de poids peut être encore plus considérable que lorsque l'expérience est faite avec des pigeons recevant du riz poli stérilisé. Le pigeon 50 par exemple (voir graphique IX, p. 249) qui reçut à deux reprises le trente-sixième et le soixante-deuxième jour 10 gr. de graines intactes chaque fois, avait perdu 52,6 0/0 de son poids au moment de la mort.

4° *Aliments purifiés dépourvus de facteur B.* — Le but à atteindre est de constituer un régime contenant suivant des proportions convenables, tous les aliments indispensables, et dépourvus de facteur B. Or, ces proportions sont loin d'être encore déterminées sur des bases rigoureuses et on peut dire qu'il y a autant de régimes que d'auteurs. Pour en donner une idée, nous citerons dans le tableau suivant les régimes employés

par cinq auteurs différents. Les chiffres indiquent le pourcentage.

	Albuminoïdes	Hydrocarbones	Graisses	Sels	Agar ou papier filtre
Funk et Schonborn	12	56	28	4	0
Mc Collum et Kennedy	18	78,3	0	3,7	0
Simmonet.	11	59	15	4	10
Hoet.	18	58	16	4	4
Sugiura et Benedict.	22	43	30	3	2

A part Mc Collum et Kennedy, et Hoet qui ont employé le mélange salin 185 de Mc Collum, les autres auteurs (et nous-même) ont préféré le lait désalbuminé artificiel dont nous avons donné la formule dans le chapitre précédent.

Nous avons employé un régime se rapprochant plutôt de celui de Hoet, et composé de caséine purifiée 18, graisse de beurre 10, huile d'arachides 6, amidon 54, saccharose 4, papier filtre 4, sels (Osborne et Mendel) 4.

La pâte obtenue en pétrissant le mélange de tous ces corps additionnés d'environ 1/5 de son poids d'eau et de 0 gr. 50 0/0 de carbonate d'ammonium est divisé en pains de 500 grammes environ et cuits légèrement dans un four de boulangerie jusqu'à ce que la surface extérieure commence à changer de coloration.

Cette légère cuisson, comme l'a signalé Hoet, rend le gavage des pigeons inutile jusque vers le septième ou le seizième jour avant la mort, car ils l'acceptent volontiers dès le début de l'expérience. Les pigeons dont le

poids oscille entre 250 et 350 grammes ingèrent en moyenne 35 grammes par jour, ce qui équivaut à plus de 70 calories.

Nous allons indiquer les symptômes observés chez un lot de 10 pigeons dont 4 mâles et 6 femelles. Six autres pigeons ont servi de témoins et recevaient par jour un gramme de levure de bière sèche (Byla). Le poids initial de tous ces animaux oscillait entre 250 et 350 grammes.

La période d'incubation dure neuf à dix jours. A partir de ce moment la courbe de poids fléchit. Très régulièrement vers le quinzième jour, les courbes de température centrale commencent à descendre, les pigeons se mettent « en boule » et la respiration se ralentit.

Les selles deviennent parfois semi-liquides après le dixième jour, mais la véritable diarrhée apparaît vers le quinzième jour. Dans la dernière semaine il se produit parfois des vomissements.

Vers le vingt-troisième jour la parésie du pharynx, la stase dans le jabot, les parésies des pattes et des ailes s'installent. Le gavage devient difficile, parfois impossible. Deux jours après en moyenne se produisent les crises convulsives qui se répètent plusieurs fois par jour.

Le pourcentage de pigeons qui présentent le syndrome nerveux complet est bien plus grand que lorsqu'on emploie le régime du riz poli. Il a été de 65 0/0 chez nos pigeons.

La mort survient le trentième jour en moyenne.

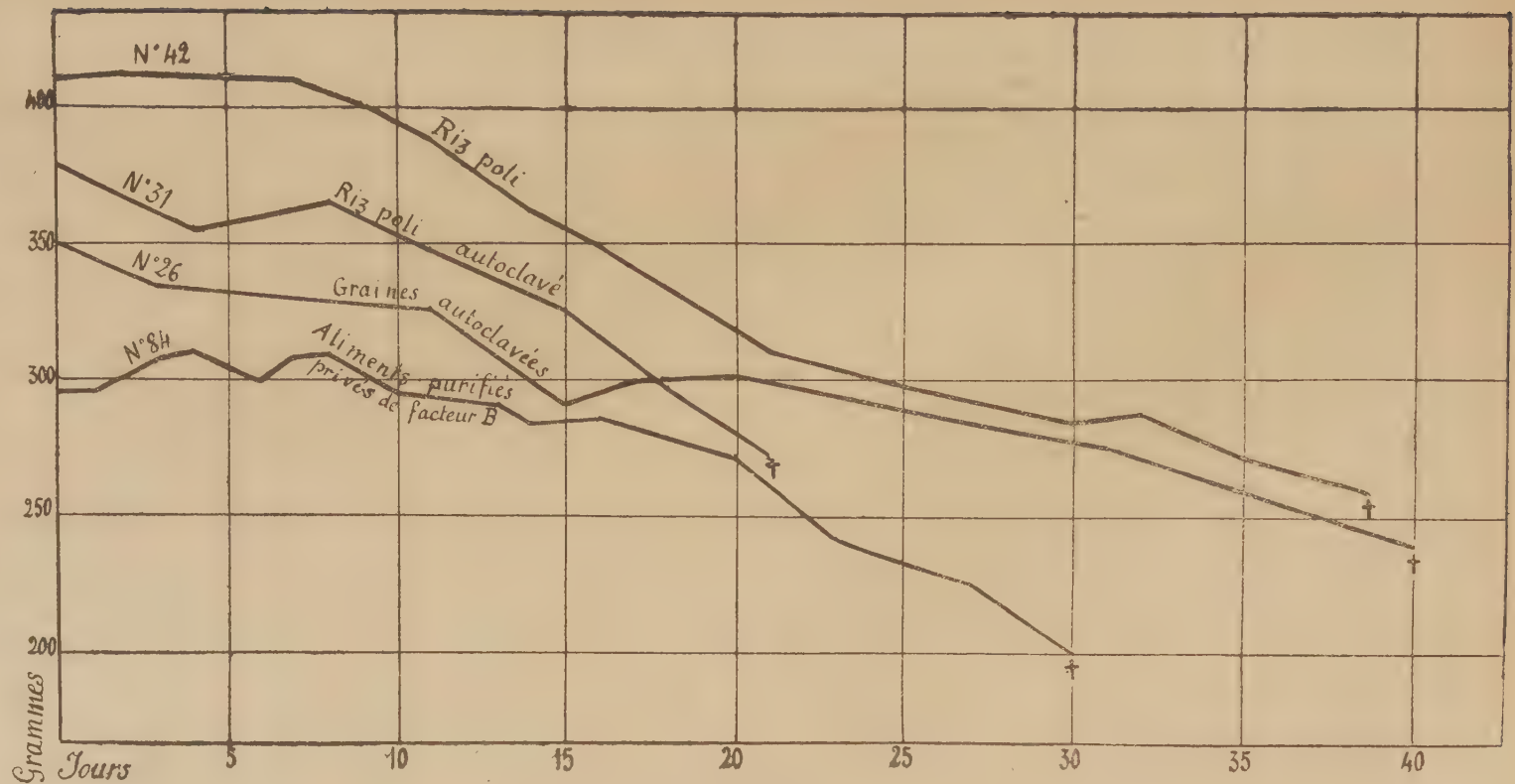
Les symptômes apparaissent d'une façon très régulière (à un ou deux jours près au moment que nous indiquons), sauf les parésies et les accès convulsifs. Le moment d'apparition de ces symptômes et celui de la mort peuvent s'écarter de nos moyennes de cinq jours en plus ou en moins, mais ceci lorsqu'on considère les deux sexes ensemble.

En réalité les écarts sont moindres si on ne compare que des pigeons de même sexe, les femelles étant plus résistantes que les mâles.

En ce qui concerne la perte de poids, Hoet rapporte que les pigeons perdent 40 à 50 grammes par semaine avec son régime. Simonnet, par contre, est arrivé à maintenir certains de ses pigeons sans perte de poids et même avec gain jusqu'au moment de la mort. Cependant Gotta employant le même régime que Simonnet et gavant ses pigeons avec une quantité de nourriture équivalente au cinquième de leur poids n'a pu empêcher une perte de poids de 14 0/0.

Chez nos pigeons la perte de poids a oscillé entre 30 et 35 0/0, mais la quantité de nourriture qu'ils ont ingérée est inférieure à celle rapportée par ces derniers expérimentateurs. Sugiura et Benedict qui ont gavé leurs pigeons avec 15 grammes de leur ration par jour, ce qui équivaut à 65 calories, ont constaté comme nous l'apparition des symptômes paralytiques vers le vingt-deuxième jour avec perte de poids.

Dans le graphique II nous avons rapporté les courbes



Graphique II.
Courbes de poids de quatre pigeons soumis à différents régimes dépourvus du facteur B.

de poids de quatre pigeons à des régimes différents choisis parmi ceux qui représentent les moyennes de toutes nos expériences.

Quantité de vitamines nécessaires aux pigeons. — L'ingestion de doses journalières de 1 gramme de levure séchée, de 0 gr. 25 de levure autolysée séchée (Seidell), de 1 centimètre cube du filtrat clair de levure de brasseurs autolysée, de cinq centigrammes (0 gr. 1 tous les deux jours), de terre à foulon activée par la méthode perfectionnée par Seidell, de 2 grammes 1/2 de levure fraîche des boulangers, ou la quantité de lait condensé équivalente à 75 centimètres cubes de lait frais suffisent pour permettre la survie prolongée des pigeons soumis par ailleurs à un régime adéquat quant aux autres constituants.

Poulet

Avitaminose A. — Il nous aurait semblé difficile d'admettre *a priori* qu'entre le pigeon et le poulet il puisse y avoir des différences importantes dans leurs besoins en vitamines.

Comme nous l'avons dit, il semble démontré que les pigeons, même dans leur plus jeune âge, peuvent se passer totalement de la vitamine A.

Or, nous sommes obligé de constater qu'il n'en est pas de même pour les poulets, tous les auteurs ayant étudié la question étant d'accord pour admettre que la vitamine A leur est indispensable.

Hart, Halpin et Steenbock (1920) cherchant à élever des poulets dans les conditions de laboratoire, employaient un régime composé de caséine 18, dextrine 37, beurre 15, sels (Mc Collum n° 185) 5, levure sèche 15 et papier 10 pour cent. Ils montrèrent que le papier introduit dans la ration donne de bien meilleurs résultats que la gélose, le charbon, la terre à foulon, etc., pour éviter l'apparition de cette maladie des poulets si connue des éleveurs et caractérisée surtout par la faiblesse des pattes. Mais même avec l'addition de papier dans le régime, un certain nombre de poulets présentaient les symptômes de la maladie. Les auteurs finirent par trouver que la cause des insuccès était due à l'apport insuffisant du facteur A contenu dans les 15 0/0 de beurre de la ration.

En effet, des poussins nourris avec le mélange : maïs blanc 97, Na Cl 1, Co^3Ca^2 2 pour cent et recevant du lait écrémé *ad libitum*, ont leur croissance arrêtée et meurent en quatre à six semaines avec la faiblesse des pattes et parfois de l'œdème des paupières.

Or, si l'on ajoute par kilo du mélange nutritif 50 gr. d'huile de foie de morue, les poussins se développent normalement et au bout de la onzième semaine ont passé de 35 grammes à 800 grammes environ.

Guerrero et Conception ont observé chez 7 poules sur 30, recevant du riz poli, et une préparation riche en facteur B (tikitiki), l'apparition d'une xerophtalmie vers le soixante-dixième jour.

Nelson, Lamb et Heller de même signalent chez un

de leurs poulets adultes soumis à un régime d'aliments purifiés très pauvre en facteur A, l'induration de la cornée avec œdème des paupières et écoulement d'un exsudat aqueux, au bout de deux mois. De plus ils rapportent que Wilkins et Dutcher ont guéri par l'administration de beurre une inflammation des yeux chez un coq qui recevait du riz entier (presque dépourvu comme on sait de facteur A).

Enfin — et nous ne citons pas tous les auteurs — Emmett et Peacock ont obtenu chez des poussins avitaminés en facteur A une sorte de xerophtalmie avec œdème autour des yeux au cours de la troisième semaine d'expérience.

Avitaminose B. — Pour produire cette avitaminose chez les poulets, le régime du riz poli a été presque exclusivement employé (Fraser et Stanton, Aron, Guerrero et Conception, Findlay, Emmett et Peacock, etc.). Mais une étude systématique avec un régime bien équilibré reste à faire.

Les symptômes sont à peu près les mêmes que chez les pigeons. Nous nous contenterons de rappeler les faits suivants : les poussins de quinze jours ont des symptômes paralytiques au bout de dix à douze jours (Emmett et Peacock). Les poulets adultes ont (dans 50 0/0 des cas environ) des troubles moteurs qui apparaissent vers le trentième jour. Les crises convulsives sont bien plus rares que chez les pigeons (10 0/0 des cas). Enfin, la mort survient entre le trentième et le quarante-sixième jour.

Avitaminose C. — Plimmer et Rosedale ont réussi à élever avec succès dans le laboratoire des poussins, à partir de l'âge de trois jours, avec un régime à base de farine d'avoine passée au four et de lait. Mais ils insistent sur la nécessité de compléter la ration par l'administration de quantités suffisantes de vitamines A, B et C, sous forme d'huile de foie de morue, de levure autolysée et de jus de citron par exemple.

Les poulets atteignent l'âge adulte (1 k. 500 gr.) et restent en bonne santé à la condition de leur faire ingérer par jour 3 centimètres cubes environ, de jus de citron.

VII. — Mammifères

Chat et chien

Avitaminose A

a) *Chats.* — Nous ne connaissons que les expériences de Mlle Mac Kay (1921) qui nourrit trois chats de un mois et demi (500 gr. environ) avec un régime composé de lait écrémé à la machine, additionné de 3 0/0 d'huile d'olive et de pain *ad libitum*, complété par 0,5 centimètre cube de jus d'orange et 2 grammes de levure autolysée par jour.

A partir du quarante-cinquième jour elle observa une perte de poids, de la diarrhée avec distension abdominale et des malformations osseuses. Un des chats

mourut le quatre-vingt-deuxième jour et les deux autres furent sacrifiés le cent quatorzième jour, mais à aucun moment elle ne constata de la xérophtalmie ni des troubles oculaires. Chez des petits chats de seize jours (500 gr.) les symptômes sont les mêmes, mais apparaissent plus précocement, l'arrêt de la croissance se produisant au bout de un mois.

b) *Chiens.* — Steenbock publiait presque en même temps des expériences analogues faites avec des chiens. La ration employée consistait en 200 centimètres cubes de lait écrémé centrifugé et autoclavé une heure à 120°, additionné de 5 grammes de phosphate de chaux précipité, 2 grammes de Na Cl et 5 grammes de caséine. Les chiens recevaient de plus à volonté de l'avoine et de la farine de maïs autoclavées une heure à 120°.

De trois chiens (de 2 kilos environ) soumis à ce régime, un mourut le soixante-neuvième jour avec des difformités squelettiques, un autre de pneumonie. Chez le troisième se développa le quatre-vingt-quatorzième jour une ophtalmie (conjonctivite suivie de leucome) qui fut guérie sans séquelles par l'administration de 30 grammes d'huile de foie de morue.

Deux autres chiens qui recevaient, en plus du régime de base, 20 grammes de jus frais de chou (pour étudier l'action possible du facteur C), développèrent l'un le soixante-septième jour, l'autre le quatre-vingt-troisième jour une inflammation des yeux. Chez le premier elle s'accompagna de cécité et la mort survint trois jours après. Le deuxième fut complètement guéri de son

ophtalmie purulente grave, double, avec kératite, leucome et ulcération de la cornée, par l'administration de 20 centimètres cubes d'huile de foie de morue.

Enfin, deux chiens témoins au même régime, complété par l'administration journalière de 10 centimètres cubes d'huile de foie de morue, ont eu une courbe de poids normale (passant de 2 k. 348 à 8 k. 270) et ne présentaient aucun signe pathologique au bout de cent jours d'expérience.

Avitaminose B

a) *Chats.* — D'après les expériences de Weill et Mouriquaud, les chats semblent se développer normalement avec une nourriture composée uniquement de viande crue.

Ces auteurs ont soumis des chats à un régime constitué par de la viande autoclavée une heure et demie à 120°. Ce traitement a pour résultat de détruire, mais en partie seulement, le facteur B (Voegtlin et Lake).

Au bout de un mois environ, les chats commencent à refuser une partie de la ration et à perdre du poids. Vers le trente-cinquième jour, ils ont des troubles moteurs et sensitifs du train postérieur qui devient paralysé vers le trente-huitième jour. Ils souffrent à ce moment de crises cérébelleuses convulsives et spasmodiques, d'une ressemblance frappante avec celles présentées par les pigeons. Les chats exécutent des mouvements de manège, ont des contractions avec hyperextension

forcée dans les membres et le cou, de la dilatation pupillaire, des réflexes exagérés.

La température centrale peut tomber de 7° au-dessous de la normale. La mort arrive en moyenne le quarantième jour, avec ce régime.

Voegtlin et Lake, pour détruire d'une façon pratiquement complète le facteur B dans la viande, la soumettent à un chauffage de trois heures à 120° à l'autoclave, après l'avoir rendue nettement alcaline au tournesol au moyen d'une solution de Co^3Na^2 (1). Après chauffage la viande est neutralisée par HCl. Ils ajoutent au régime 10 0/0 de caséine et 5 0/0 de beurre pour éviter à coup sûr une carence partielle en acides aminés et en facteur A.

Ces auteurs ont constaté les mêmes symptômes que Weill et Mouriquaud.

Ils ont pu, par l'addition de levure au régime, guérir complètement les animaux de tous leurs troubles.

b) *Chiens.* — Des résultats en tout semblables ont été obtenus par Voegtlin et Lake en opérant avec des chiens, et leurs expériences ont été corroborées par Damianovich et Catán.

Deux autres auteurs sont depuis arrivés aux mêmes conclusions avec des régimes composés d'aliments purifiés dans lesquels les albuminoïdes sont fournis non plus par la viande, mais par la caséine.

1. Il faut éviter la viande trop grasse, car d'après ces auteurs la graisse empêche la destruction du facteur B en présence d'alcalis.

Karr employa un mélange de caséine 6,3 parties, sucrose 4,5, saindoux 4,1, cendres d'os 0,4, mélange de sels 0,2, eau 2,5. Le mélange de sels était composé de Na Cl 10 grammes, lactate de Ca 4 grammes, citrate de Mg 4 grammes, citrate de fer 1 gramme et quelques gouttes d'une solution iodo-iodurée.

Mais ce régime ne contient pas de facteurs A ni C et Cowgill l'a complété en y introduisant 1,1 parties de beurre et de jus de tomate.

Les symptômes nerveux apparaissent vers le cinquante-sixième jour et sont rapidement guérissables par l'ingestion en quantité suffisante d'un aliment quelconque vecteur du facteur B. L'administration d'un gramme de levure de bière produit une rapide reprise de l'appétit, et 5 à 12 grammes font disparaître les symptômes nerveux en huit à douze heures.

Avitaminose C

Si les chiens et les chats sont relativement sensibles à l'avitaminose B, nous indiquerons dans le dernier chapitre des raisons qui nous font penser que le chien tout au moins ne doit pas rester indifférent non plus au manque de vitamine C dans sa ration.

Certains régimes dont nous avons parlé ne contiennent pas beaucoup de facteur C (Voegtlin et Lake, Karr), mais étant aussi dépourvus de facteur B, il est difficile de dire quelle est la part qui revient à la première avitaminose.

Cependant, Voegtlin et Lake ont trouvé à l'autopsie

de deux de leurs chiens des lésions analogues à celles du scorbut. Holst et Frohlich pensent aussi que le chien a besoin de la vitamine C. Mais des expériences précises n'ont pas encore été faites.

Cobaye

Avitaminose A

Le cobaye est un animal qui a besoin pour sa croissance d'une quantité relativement considérable de vitamine A, et Mlle Hume a suggéré que sa distribution géographique semble dépendre étroitement de la plus ou moins grande abondance, suivant les latitudes, de végétaux riches en cette vitamine.

Pour étudier l'avitaminose A chez le cobaye, Mlle Hume et Mlle Tozer ont employé un mélange d'avoine et de son de blé donnés *ad libitum*, additionné d'une quantité suffisante d'aliments riches en facteur C (jus d'orange, oignons, etc.). Avec ce régime très pauvre en facteur A, la croissance des petits cobayes s'arrête au bout de quelques jours. Vers le cinquantième, on observe de la fragilité osseuse et la mort arrive vers la fin du deuxième mois (cobayes de 250 à 350 gr.).

Mais le régime que nous venons d'indiquer n'est pas un régime complet ni bien équilibré. Il est déficient surtout en un élément capital pour la croissance, le calcium. De plus, ses protéines en quantité insuffisante ne contiennent pas tous les acides aminés indispen-

sables. Comment dès lors juger avec certitude quelle est la part qui revient à l'avitaminose A dans les expériences des auteurs cités ?

Book et Trevan ont employé un régime à base de « mangolds » qui contient suffisamment de facteurs B et C. Des petits cobayes (150 gr. environ) recevant 5 centimètres cubes de jus d'orange par jour, pour éviter le scorbut à coup sûr, commencent à perdre du poids vers le quarantième jour et ont de la xérophtalmie vers le soixantième. Il est possible alors de les guérir complètement en une semaine et de redresser leur courbe de poids par l'ingestion journalière de 1 centimètre cube d'huile de foie de morue. A titre préventif 1/2 centimètre cube d'huile de foie de morue par jour suffit.

Avitaminose B

Mlle Krause a composé pour les cobayes le régime suivant qui semble complet à tous les points de vue, tout en étant dépourvu de facteur B : caséine 18, riz poli 66,5, graisse de beurre 12, agar 1 et 3,5 pour cent d'un mélange de sels composé de Na Cl : 5 grammes, $(Po^4)^2 H^4 Ca$: 2 gr. 5, $Po^4 HK^2$: 12 gr. 10, lactate de Ca 29,5 et citrate de fer 1. Les cobayes doivent recevoir et par jour 5 centimètres cubes de jus de citron débarrassé de facteur B (par la terre à foulon).

Avec ce régime, les cobayes augmentent de poids pendant trois à quatre semaines. Puis le poids diminue, la température centrale tombe. Les animaux ont le poil

hérissé, la démarche devient incertaine. Cet état dure quatre ou cinq jours pour aboutir à la mort.

Avitaminose C

Nous ne parlerons pas des auteurs qui ont employé un régime composé uniquement d'avoine et eau, régime multidéficient et mal équilibré. Chick et Hume, Tozer, ont d'ailleurs montré que même lorsqu'il est complété par du jus de citron, les cobayes ne restent pas en bonne santé, ce qui était à prévoir.

Trois types principaux de régimes ont été employés surtout jusqu'à ce jour pour l'étude du scorbut chez le cobaye : l'un d'eux à base de céréales, un autre à base de graines de légumineuses, le troisième constitué par un mélange convenable de légumes chauffés préalablement de façon à détruire le facteur C.

1° Régime a base de graines de céréales. — L'avoine, qui a été le plus souvent employée, est dépourvue de facteur C, contient une faible quantité de facteur A et une quantité suffisante de facteur B.

Elle doit être complétée quantitativement en Ca, Na et Cl et en cellulose, qualitativement en protéines. Il en est de même de l'orge et des autres graines de céréales employées isolément.

Funk puis Mc Collum eurent les premiers l'idée de compléter l'avoine avec du lait. Mais ce dernier auteur donnait le lait *ad libitum* et la quantité ingérée spontanément par les cobayes peut être insuffisante. C'est

pour cela que les résultats obtenus conduirent au début cet auteur à des conclusions erronées.

Funk, Dutcher administraient aux cobayes une quantité connue de lait : 25 centimètres cubes. Cette quantité est insuffisante.

Mais il subsiste d'autre part dans le régime une déficience en cellulose, dont il faut chez les herbivores une quantité relativement importante pour assurer le transit intestinal normal.

Pour parer à cette objection, certains auteurs (Delf, Tozer, Chick, Hume et Skelton, Davey, Lewis, etc.), ont introduit dans le régime du son de blé (qui est dépourvu de facteurs A et C), et ont fait ingérer aux cobayes 60 centimètres cubes de lait par jour. Ce lait doit être autoclavé à 120° pendant trente minutes à une heure, ce qui détruit presque totalement le facteur C et partiellement la vitamine B.

Si l'on veut éviter l'emploi du lait — ce qui exige le gavage journalier des animaux — on peut le remplacer par de la farine de luzerne autoclavée trente minutes à 120°, qui est riche en chaux et en facteur A, mais il faut ajouter de la caséine (acides aminés) et du Na Cl. Hart, Steenbock et Lepkovski ont composé le régime de la façon suivante : avoine décortiquée 69, farine de luzerne autoclavée 25, caséine 5 et Na Cl 1 pour cent. Mais ils n'ajoutent pas de cellulose.

2° Régime a base de graines de légumineuses. — a) *A base de saja.* — Osborne et Mendel en 1917 atti-

rèrent les premiers l'attention sur la valeur alimentaire des graines de soja, et montrèrent que leurs protéines contiennent en quantité suffisante tous les acides aminés indispensables.

Depuis, une série d'auteurs étudiant le scorbut ont employé le soja comme aliment de base dans les régimes destinés aux cobayes (Cohen, Givens et Cohen, Parsons, Nelson, Lamb et Heller, etc.). Il est nécessaire de le compléter en éléments minéraux (Ca, Na, Cl). Pratiquement on peut ajouter du Na Cl et un sel organique de chaux, le lactate.

La farine de soja est relativement riche en facteur B, mais il est indispensable de la compléter en facteur A (graisse de beurre, huile de foie de morue, lait autoclavé, etc.). Le soja est pratiquement dépourvu de facteur C.

b) *A base d'haricots.* — Le soja est en France coûteux et assez rare; de plus il contient une quantité relativement faible d'hydrates de carbone (24 0/0) par rapport aux protéines qui se trouvent en excès (54 0/0). Pour ces raisons, nous ne l'avons pas choisi pour nos expériences. Parmi les autres graines de légumineuses, celles du haricot est celle qui renferme qualitativement et quantitativement les proportions les plus heureuses de protéiques hydrates de carbone et éléments minéraux. Nous l'avons donc choisie comme aliment de base d'un régime scorbutigène que nous avons composé en collaboration avec Mme Randoin.

Nous avons cherché à nous rapprocher le plus pos-

sible d'un régime que nous considérons comme normal chez le cobaye, puisqu'il permet une croissance, une reproduction, une survie normales. Ce régime composé de choux, carottes, pommes de terre et son à parties égales renferme pour 100 grammes de substance fraîche : eau 70 grammes, protéines 5 gr. 5, graisse 1 gr. 3, hydrates de carbone 19 gr. 5, cendres 1 gr. 5, environ.

La farine de haricots que nous avons employée (farine commerciale de bonne qualité) cuite pendant une heure avec un minimum d'eau, renfermait alors pour cent : eau 66,5 à 68,5, protéiques 6,6, graisses 0,5, hydrates de carbone 20,2 et cendres 1,1.

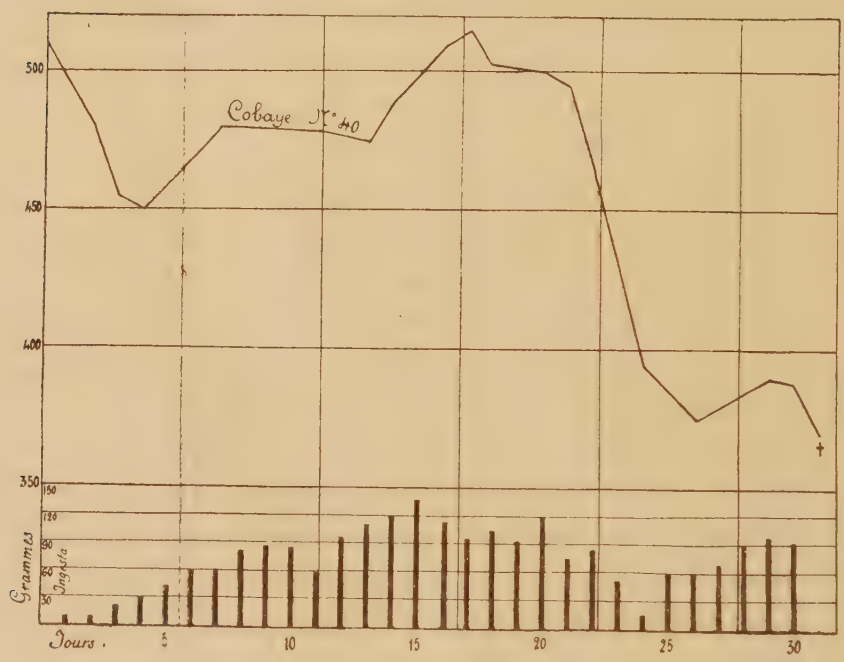
La cuisson de la farine est indispensable. Mc Collum, Simmonds et Pitz, après avoir étudié chez le rat la valeur alimentaire du haricot blanc, sont arrivés à la conclusion que l'usage de cette graine détermine par suite de fermentations intestinales dues aux hydrates de carbone indigestes, de la distension abdominale. Nous n'avons observé rien de semblable, ni pendant la vie ni à l'autopsie des cobayes. Nous croyons que ces différences s'expliquent par l'action de la cuisson. D'ailleurs, Osborne et Mendel ont nettement prouvé l'heureuse influence de la cuisson sur l'utilisation de la farine de soja.

La farine de haricots cuite fut alors complétée qualitativement et quantitativement dans ses divers éléments.

La farine de haricots est peu riche en facteur A. C'est pour cela que nous avons introduit de la graisse

de beurre dans le régime. Elle est très riche en facteur B et dépourvue de facteur C.

Elle contient une quantité suffisante de tous les acides aminés indispensables et en particulier de la lysine (Waterman, Johns et Jones), mais elle est déficiente en tryptophane. Nous l'avons additionnée de levure de bière qui en est très riche (P. Thomas) et qui apporte en même temps un supplément de facteur B.



Graphique III.

Elle est riche en sels minéraux et contient certains infiniment petits chimiques Fe, As, B, Fl (Gabriel Bertrand), mais elle est pauvre en Na et en Cl. D'autre part, le rapport $\frac{Ca}{P}$ égal à 1/3 n'est pas favorable à la

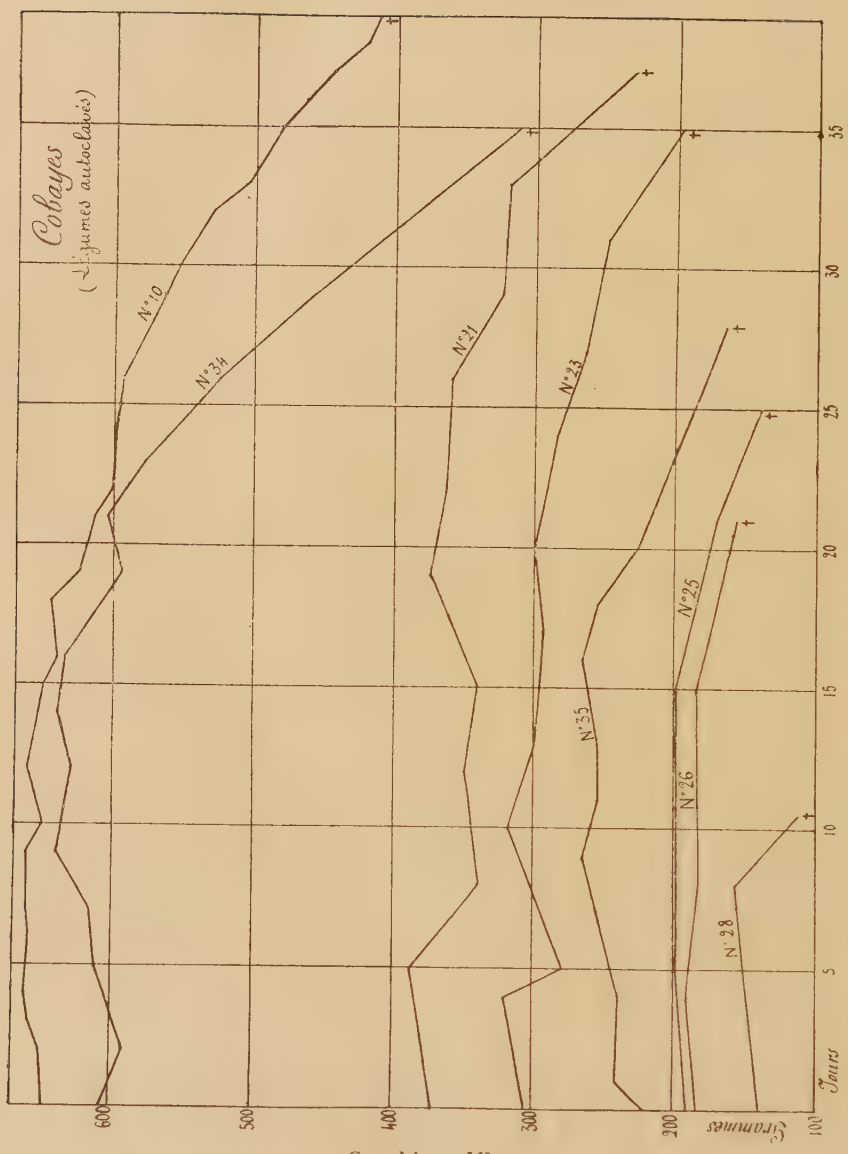
croissance. Nous avons donc ajouté la quantité de lactate de chaux nécessaire pour le ramener à 3/2 qui est le rapport le plus favorable (Mc Collum, Simmonds, Shipley et Park).

Notre régime contient en définitive : farine de haricots blancs 84 grammes, levure de bière granulée 3, graisse de beurre 4,5, lactate de chaux 5, NaCl 1,5 et papier filtre 2. La bouillie épaisse et homogène obtenue finalement, renferme en pour cent : 68 à 70 d'eau, 6,1 de protéiques, 1,75 de graisses, 17,4 d'hydrates de carbone et environ 2,5 de cendres. Elle représente en chiffres ronds 1 calorie réellement utilisable par gramme.

Les cobayes soumis à ce régime, complété par l'ingestion de 3 centimètres cubes de jus de citron par jour, ont eu une croissance normale et une parfaite santé pendant des périodes allant jusqu'à cent quatre-vingts jours. Dans le graphique III, nous donnons la courbe de poids d'un cobaye adulte soumis à ce régime dépourvu de facteur C.

3° Régime a base de légumes variés autoclavés. — Nous avons dit qu'un mélange à parties égales de choux, carottes, pommes de terre et son semble contenir tous les éléments nécessaires à la croissance et à l'équilibre nutritif des cobayes. Six animaux ont ainsi été conservés en parfaite santé pendant des périodes allant jusqu'à deux cent un jour.

Nous avons nourri neuf cobayes choisis de poids très différents avec le mélange de légumes indiqués, autoclavé une heure à 128°-130° dans des nouets de tar-



Graphique IV.

latane puis séché partiellement pendant vingt-cinq minutes à la même température. Le jus s'écoulant pendant le chauffage fut toujours soigneusement réajouté aux légumes.

Ce traitement détruit presque totalement la vitamine C. Les autres vitamines sont relativement peu touchées. Dans le graphique IV nous donnons quelques courbes de poids de cobayes soumis à ce régime.

Symptômes présentés par les cobayes. — Ces symptômes sont les mêmes, quel que soit le régime employé, pourvu qu'il soit bien équilibré et complet, sauf en ce qui concerne le façteur C.

Pendant les six premiers jours environ, les animaux n'ont aucun symptôme anormal. Ensuite apparaît un état d'excitation particulier, les animaux tournent dans leur cage, réagissent d'une façon anormale lorsqu'on cherche à les prendre. En même temps, on observe de la polyurie qui durera jusqu'au quinzième jour environ.

Chez les jeunes la courbe de croissance est normale, parfois supérieure même à la normale (1). Chez les adultes le poids primitif est conservé. Mais ceci ne dure que pendant une quinzaine de jours chez les cobayes d'un poids moyen. Ensuite, pendant quatre à cinq jours, il y a une période d'oscillations de la courbe de poids.

1. Avec le régime des légumes autoclavés les adultes conservent leur poids, mais la courbe de croissance des jeunes est subnormale ce qui tient probablement à la quantité insuffisante de facteur B, qui est partiellement détruit dans les légumes par le chauffage.

Ensuite la courbe de poids descend brusquement jusqu'à la mort de l'animal.

Au début les ingesta sont faibles, lorsqu'on n'a pas habitué l'animal à la nouvelle nourriture dans les jours qui précèdent le début de l'expérience, c'est-à-dire lorsqu'on supprime le facteur C. Mais, d'une façon ou d'une autre, les ingesta passent par un maximum entre le quinzième et le vingtième jour. Ils diminuent un peu après, mais restent importants et théoriquement suffisants au point de vue de la quantité, jusqu'à la veille même de la mort.

A partir du quinzième jour environ, les articulations des pattes postérieures surtout, commencent à être douloureuses à la pression et à augmenter progressivement de volume jusqu'à atteindre parfois trois fois leur diamètre primitif. La diarrhée apparaît. Les selles sont fluides et peuvent devenir hémorragiques à la fin.

Vers le dix-huitième jour l'état d'excitation fait place à de la dépression. Les cobayes restent immobiles dans un coin de la cage, les poils sales et hérissés. Ils ne réagissent nullement quand on les prend, tant qu'on ne touche pas à leurs articulations. Ils se déplacent d'abord avec difficulté, plus tard la station deviendra impossible. Le train postérieur semble soudé avec les os du bassin; l'animal reste la plupart du temps couché sur le dos, le museau appuyé sur le sol. Les gencives hyperémiées doivent être douloureuses à ce moment. Certains auteurs ont signalé la chute des dents et des poils. Nous n'avons constaté que l'ébranlement des molaires

qu'on arrache avec une grande facilité et qui parfois tombent même spontanément. Nous avons constaté des fractures spontanées surtout dans les pattes antérieures. L'érection du pénis est parfois très nette à partir du seizième jour; plus souvent encore on constate le prolapsus du rectum qui est congestionné et de l'incontinence des matières, mais ces symptômes ne s'observent nettement qu'à partir du vingtième jour environ.

Enfin les auteurs ont signalé l'avortement vers le quatorzième jour.

Des cobayes de 300 grammes meurent en vingt-huit à trente et un jours. La perte de poids au moment de la mort dépend de l'âge des animaux. Elle varie de 25 à 48 0/0. Elle est moindre chez les plus jeunes.

Lapins

Avitaminose A

Les lapins sont sensibles à l'avitaminose A, quoique moins que les cobayes.

Nelson et Lamb l'ont étudiée chez des lapins de 500 à 1.000 grammes. Leur régime consistait en caséine commerciale 20 grammes, dextrine 70 grammes, et 5 grammes d'un mélange de sels adéquat.

Cette ration contient une très faible quantité de facteur A apporté par la caséine non purifiée et par l'embryon de blé. Il est très pauvre en facteur C; mais comme nous le verrons plus loin, les lapins étant très peu sensibles à l'avitaminose C, ce seront surtout les effets de l'avitaminose A qui se feront sentir.

Les lapins soumis à ce régime ont une croissance normale pendant quinze jours à deux mois suivant leur âge, puis ils mangent moins, le poids diminue et la xérophtalmie apparaît. Nelson et Lamb ont pu la guérir par l'addition de 5 0/0 de beurre au régime, mais les animaux sont morts au bout de cinq mois malgré l'ingestion supplémentaire de 1 gramme de pelures d'orange riches surtout en facteur C (moins en facteur A).

Nous croyons que la mort a été due dans ces expériences à la quantité insuffisante de facteur A. Des expériences personnelles nous ont montré qu'il faut plus de 5 0/0 de beurre dans le régime, en tant que vecteur de vitamine A.

Lorsqu'on soumet (Nelson, Lamb et Heller) des lapines pendant leur grossesse à un régime dépourvu de facteur A, les petits lapins ont la xérophtalmie au bout de un mois et demi. Elle est guérissable par l'administration de beurre.

Avitaminose B

Elle n'a pas encore été étudiée spécialement chez le lapin, mais nous avons des raisons pour croire que cet animal ne reste pas indifférent à cette avitaminose. En effet, si l'on compare les courbes de croissance de deux lapins dont le poids initial est le même (graphique V), mais dont l'un est soumis au régime complet à base de farine de haricots dont nous allons parler plus loin, l'autre au régime des légumes autoclavés, on constate qu'avec le premier régime la croissance est normale

pendant plus de un mois, tandis qu'avec le second la courbe de poids est à peine descendante et la mort arrive bien plus rapidement.

Or, ces deux régimes sont dépourvus de facteur C, ils contiennent une quantité à peu près suffisante de facteur A (qui est très stable au chauffage à l'autoclave). Ils diffèrent plus sensiblement dans leur richesse en facteur B qui est moins abondant dans les légumes autoclavés. Cette différence explique très probablement les résultats obtenus dans les deux cas.

D'ailleurs, nos lapins de moins de 1 kilogramme (surtout les plus jeunes) ont tous eu quelques jours avant la mort, de la parésie puis de la paralysie du train postérieur avec troubles de la démarche puis des crises convulsives avec contractures tétaniques généralisées, opisthotonos, chute de la température centrale. Ces symptômes sont tous analogues à ceux qu'on observe chez les autres animaux lorsqu'ils sont privés du facteur B.

Avitaminose C

1° Régimes multidéficients. — Nous tenons à séparer nettement les résultats obtenus d'une part par les expérimentateurs qui ont employé des régimes multidéficients, d'autre part par ceux qui ont cherché à réaliser une alimentation complète avitaminée seulement en facteur C.

Funk (1916), Morgen et Berger, Weill, Mouriquand et Michel ont employé des régimes déficients en sels

minéraux, surtout en calcium, en facteurs A et C, en protéines (qualitativement) et en cellulose. Ces régimes étaient constitués par de l'avoine ou de l'orge et de l'eau.

Findlay (1921) nourrissait les lapins avec un mélange d'une partie d'avoine et de deux parties de son. Celui-ci ne complète que partiellement certaines des déficiences de l'avoine.

Avec ces régimes, les lapins jeunes de moins de 2 kilogrammes meurent en un à quatre mois. Les plus âgés résistent plus longtemps, mais meurent toujours avec perte de poids et troubles de l'ossification.

Nelson, Lamb et Heller constatèrent que la simple addition de NaCl et de Co^3Ca ne complète pas suffisamment les déficiences de l'avoine. Les animaux ont des paralysies, mais celles-ci n'ont rien à voir avec le scorbut, car elles ne sont pas guérissables par l'addition d'aliments riches en facteur C.

Ces mêmes auteurs ont eu des résultats déjà plus démonstratifs en ce qui concerne l'avitaminose C, en employant un aliment déjà plus complet que l'avoine au point de vue des protéines, la luzerne, qui est riche d'ailleurs en facteurs A et B. Un animal de 900 grammes augmenta de poids pendant six mois et atteignit 2 kgr. 150, mais perdit du poids et mourut un mois après.

Parfois l'addition à ces régimes de jus de fruits, de pomme de terre, même l'addition de bicarbonate de soude produit des améliorations passagères. Mais il est

évident que de ces faits on ne peut logiquement tirer aucune conclusion ferme en ce qui concerne la relation de cause à effet entre l'avitaminose C et les lésions ou les troubles qui ont été observés.

Enfin, Weill, Mouriquand et Michel ont nourri des lapins de 1 kgr. 640 à 1 kgr. 790 avec un mélange convenable de légumes bouillis une heure puis autoclavés une heure et demie à 120°. Leurs lapins sont morts en un à deux mois.

Le Professeur Portier a répété avec nous leurs expériences, mais nos résultats ont été tout autres. Nos lapins de plus de 1 kilogramme environ ont résisté pendant des périodes allant jusqu'à deux cent cinquante et un jours sans présenter aucun symptôme anormal.

L'explication de ces résultats discordants est que nous avons soigneusement évité la carence en sels minéraux chez nos animaux en recueillant les eaux de cuisson pour les réajouter aux légumes après chauffage.

2° Régimes complets avitaminés en facteur C. — Lorsqu'on emploie des régimes complets mais dépourvus de facteur C, les résultats seront très différents suivant l'âge des animaux. Les lapins de moins de 1 kilogramme meurent en moins de deux mois. Les lapins ayant dépassé ce poids au début de l'expérience semblent pouvoir résister indéfiniment.

a) *Régime à base de soja ou de haricots.* — Nous avons soumis un lapin (n° 82) d'un poids initial de 595 grammes au régime à base de farine de haricots que nous avons employé pour nos cobayes, additionné

de quantités supplémentaires de papier filtre (5 gr. par jour) et de levure sèche (1 gr. par jour). Cette dernière fut ajoutée pour écarter certainement l'avitaminose B.

Comme on le voit dans le graphique V la croissance a été normale jusqu'au trente-huitième jour. Pendant cette période, le lapin ingérait en moyenne 240 grammes de nourriture par jour. A partir du trente-huitième se produisit une chute de courbes de poids et des ingesta. Etait-elle due à la présence dans la ration d'une quantité insuffisante de facteur A ? (5 0/0 de graisse de beurre). Pour le savoir, nous avons administré à partir du quarante-cinquième jour et jusqu'à la fin 1 centimètre cube d'huile de foie de morue par jour. L'administration de l'huile fut suivie d'une augmentation de poids (ce qui prouve que la quantité de beurre introduite dans la ration apportait une quantité insuffisante de facteur A); mais cette augmentation de poids ne fut que passagère. Le cinquante-quatrième jour nous avons fait ingérer au lapin 5 centimètres cubes de jus de citron, et 1 centimètre cube pendant les huit jours suivants. Cette quantité a suffi pour la reprise de la croissance normale. Le jus de citron fut supprimé ensuite et le lapin atteignit le poids de 2 kgr. 150 au bout de cent vingt jours d'expérience. Celle-ci dut être alors arrêtée et le lapin est resté en parfaite santé.

Nous n'avons pas réalisé des expériences analogues avec des lapins plus âgés (au début de l'expérience), mais elles ont été faites par Nelson, Lamb et Heller.

D'une part, ils ont employé un régime qui n'est pas parfait au point de vue des protéines, composé d'avoine, beurre et de sels minéraux, mais leurs lapins adultes étaient bien portants au bout de quatorze mois. Ces expériences donnent déjà une indication de la résistance des lapins adultes à l'avitaminose C.

D'autre part, les mêmes auteurs ont employé le régime suivant qui semble bien équilibré : graines de soja autoclavées 84 0/0, NaCl, lactate de Ca, levure et graisse de beurre 3 0/0, de chaque et papier 2 0/0. Des lapins de 1 kgr. 800 environ ont passé à 3 kgr. 700 et étaient en parfaite santé au bout de six mois, malgré l'absence totale de facteur C dans leur nourriture, lorsque l'expérience fut arrêtée.

b) *Régime constitué par des légumes variés.* — Un mélange de choux, carottes, pommes de terre et son à parties égales, permet chez les lapins une croissance et une survie normales. Nous en avons suivi depuis le sevrage jusqu'à des poids supérieurs à 4 kilogrammes au bout de trois cent soixante-dix-huit jours.

Nous avons donc employé dans les mêmes proportions les légumes indiqués, mais autoclavés dans des nouets de tarlatane une heure à 128°-130°, puis séchés dans l'autoclave pendant vingt-cinq minutes à la même température, en ayant soin de leur réincorporer toujours le jus qui s'écoule pendant le chauffage.

Dans ces conditions, la vitamine A n'est pratiquement pas détruite, tandis que la vitamine C l'est presque totalement. En ce qui concerne le facteur B, il est dé-

truit dans une proportion telle qu'il se trouve en quantité insuffisante pour la croissance normale des jeunes lapins, mais suffisante pour le maintien des lapins plus âgés.

Nous avons soumis à ce régime 10 lapins de moins de 1 kilogramme et 14 d'un poids supérieur.

Lapins de moins de 1 kilogramme environ

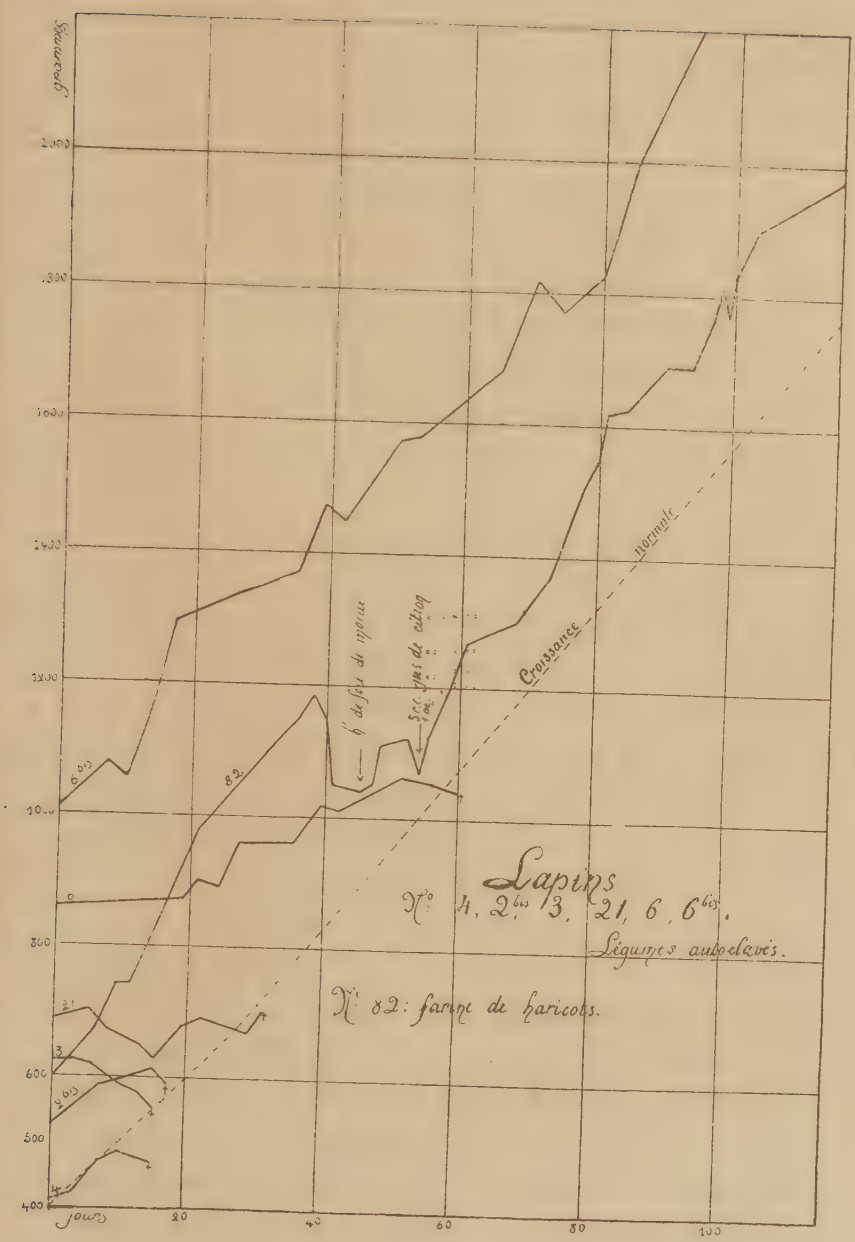
Deux lapins à la mamelle âgés de huit jours (100 gr. environ) furent nourris avec du lait de vache autoclavé trente minutes à 120°. Ils sont morts avec une légère perte de poids (10 0/0) en deux et trois jours, ayant présenté, le deuxième jour, de la paralysie du train postérieur et des crises convulsives. Un témoin nourri avec du lait non chauffé gagnait 14 0/0 de poids dans le même temps et était bien portant une semaine après.

En ce qui concerne les lapins plus âgés, dont le poids oscillait entre 231 grammes et 1.000 grammes au début de l'expérience, nous donnons quelques courbes de poids dans le graphique V.

Comme on peut voir, les durées de survie sont d'autant plus longues que les lapins sont plus âgés : Les lapins de 231, 418, 530, 690, 855 grammes sont morts en douze, quinze, dix-sept, trente et un, soixante jours.

De plus, on remarquera qu'au moment de la mort tous les lapins, sauf le n° 3, ont conservé leur poids primitif et souvent même ont eu une croissance subnormale.

Cette croissance subnormale est due, comme nous


grammes
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
500
400
jours
20
40
60
80
100
Croissance normale
Lapins
N° 4, 2bis, 3, 21, 6, 6bis.
Légumes autoclavés.
N° 82: farine de haricots.
82
6bis
0
21
3
2bis
4

Graphique V.

l'avons dit, à la présence dans la ration d'une quantité insuffisante de facteur B. En effet, le lapin 82 (dont nous donnons dans le graphique la courbe de poids), qui était à un régime complet avitaminé en facteur C, mais contenant une quantité suffisante de facteur B, a eu une croissance normale jusqu'au trente-huitième jour. L'absence de facteur C s'est manifestée alors par la diminution des ingesta et du poids. Il a eu de plus une survie bien plus longue que les lapins de même poids nourris avec des légumes. Il semble que le manque de vitamine C augmente les besoins en vitamine B.

Lapins de plus de 1 kilogramme

Comme l'ont signalé le Professeur Portier et Mme Randoin, ces lapins ont une croissance normale et peuvent vivre indéfiniment avec le régime des légumes autoclavés pauvre en facteur B et dépourvu de facteur C.

Nous avons corroboré ces faits avec le Professeur Portier. Tous nos lapins étaient en parfaite santé même au bout de deux cent cinquante et un jours d'expérience. A aucun moment, nous n'avons observé un symptôme pathologique quelconque. Nous reviendrons plus loin sur ces points (voir le graphique X).

Le régime des légumes autoclavés permet non seulement une survie indéfinie des lapins adultes, mais il permet même une reproduction normale. Dans le graphique X nous avons inscrit la courbe de poids d'une lapine (n° 77) qui eut deux portées normales et

allaita ses petits avec succès, tout en étant soumise au régime des légumes autoclavés pendant toute la durée de l'expérience.

Rat blanc et souris

Le rat blanc est certainement de tous les animaux supérieurs, celui dont les besoins nutritifs sont les mieux connus. Il existe sur ce sujet un nombre considérable de travaux, publiés surtout aux Etats-Unis depuis une quinzaine d'années.

Nous ne pouvons pas citer ici les régimes multiples qui ont été employés pour produire les différentes avitaminoses chez le rat. Nous nous contenterons de signaler brièvement les principaux symptômes présentés par les animaux avitaminés. Ces symptômes sont d'ailleurs les mêmes quel que soit le régime employé, pourvu qu'il contienne les acides aminés indispensables et les autres éléments en proportions convenables.

Les résultats ont été en tout semblables chez les rats blancs et les souris.

Avitaminose A

Mac Collum et Davis (1913) montrèrent les premiers que des rats blancs en pleine croissance, mis à un régime dans lequel on n'introduit pas de graisses (caséine 18, lactose 20, dextrine 56,3, mélange de sels (Mc Collum 185) 3,7, agar 2 0/0, ne présentent aucun symptôme anormal pendant deux à quatre mois. A par-

tir d'un moment donné se produit un arrêt de la croissance, puis une perte de poids régulière jusqu'à la mort. Lorsqu'on ajoute à la ration de l'extrait éthéré de beurre par exemple la croissance reprend dès le lendemain et l'animal a une survie normale.

Osborne et Mendel publièrent la même année des résultats analogues. Ils employaient un régime composé de protéines 18, amidon 26, petit lait 28, saindoux 28 0/0. Lorsqu'au bout de deux à quatre mois la croissance s'arrête, on peut la rendre à nouveau normale si on remplace 18 0/0 de saindoux par du beurre.

De plus, les mêmes auteurs signalaient que lorsqu'on laisse les rats au régime dépourvu de facteur A, ils contractent vers le cent soixantième jour la xérophtalmie. D'abord une chute de poids et des ulcérations du nez et de la queue, puis apparaît l'œdème des paupières d'où s'écoule un exsudat épais, puis de l'hypopyon suivi de xérosis de la conjonctive qui est la lésion essentielle. La cornée est le siège de troubles trophiques dont la conséquence est l'ulcération puis l'opacité entraînant la cécité. Ces lésions aboutissent à la fonte purulente de l'œil

Si les lésions ne sont pas trop avancées, la guérison *ad integrum* est obtenue en quelques semaines par l'administration aux animaux d'un aliment quelconque contenant du facteur A en quantité suffisante.

Les tout jeunes rats de un mois, qui pèsent de 50 à 70 grammes, ont leur croissance arrêtée très rapidement avec un régime dépourvu de facteur A. Drum-

mond et Coward employant un régime composé de caséine soigneusement débarrassée de facteur A (1) 18 0/0, amidon de riz 52 0/0, huile de coton 15 0/0, extrait de levure, jus d'orange et sels 5 0/0, de chaque, ont constaté qu'au bout d'une quinzaine de jours la croissance s'arrête. Ils meurent en moins de deux mois avec de la xérophtalmie ou une infection pulmonaire (bronchopneumonie le plus souvent).

Avitaminose B

Les jeunes rats de 50 à 60 grammes privés des vitamines B — car il a été jusqu'à présent impossible de supprimer la vitamine B' sans supprimer en même temps la vitamine B — continuent à croître pendant les deux premières semaines (Mc Collum, Drummond, Osborne et Mentel, etc.). La courbe de poids reste quelques jours en plateau, puis descend rapidement. En un mois environ, les animaux ont de la paralysie du train postérieur avec des crises convulsives, quoique ce dernier symptôme ne soit pas constant comme chez les pigeons. Suivant la règle générale les animaux plus âgés résistent plus longtemps : par exemple des rats de 160 à 260 grammes soumis à un régime composé de caséine 18 0/0, dextrine 71,3 0/0, graisse de beurre 5, sels (mélange 185 de Mc Collum) 3,7 0/0, agar 2 0/0, augmentent de poids pendant une vingtaine de jours,

1. Par vingt-quatre heures de chauffage en couche mince à l'air à 102 degrés puis par extraction par l'alcool et l'éther.

ont des troubles nerveux entre le quarantième et le soixantième jour et meurent en un mois et demi à trois mois.

Avitaminose C

Jusqu'en 1918, il était admis que les rats peuvent se passer totalement de facteur C (Shipley, Mc Collum et Simmonds, Cohen et Mendel, etc.). A ce moment, Harden et Zilva publièrent des expériences qui tendaient à prouver que la croissance des rats se trouve améliorée lorsqu'on complète le régime avec du facteur C.

Des rats de 40 grammes mis à un régime (caséine, amidon, beurre, levure, sels) dépourvu de facteur C, passent à 220 grammes dans un temps donné, tandis que des rats de même poids atteignent 315 grammes dans le même temps lorsqu'on ajoute du jus de citron au régime.

Drummond, en 1914, obtint des résultats identiques avec un régime analogue. Les rats qui recevaient du jus d'orange avaient une croissance plus rapide, leur poids était supérieur, le nombre des portées et de petits était plus grand par rapport aux rats qui ne recevaient pas de jus d'orange.

Cependant, ces expériences sont critiquables et Osborne et Mendel (1920) ont fait remarquer justement que les jus de citron et d'orange apportent un supplément de facteur B qui peut expliquer les résultats obtenus. Ces auteurs ont montré plus tard que le jus d'orange est aussi riche en facteur B que le lait.

D'ailleurs, d'après certains résultats de Kennedy et Palmer, on peut conclure que les 5 0/0 de levure introduits dans les régimes par Harden et Zilva et Drummond ne sont pas suffisants.

Enfin, Mlle Parsons a montré que le foie des rats nourris pendant des périodes allant jusqu'à deux cent quarante-sept jours avec une ration qui produit chez le cobaye le scorbut aigu, contient assez de facteur C pour protéger les cobayes contre le scorbut lorsqu'il leur est administré à la dose de 5 grammes par jour. La ration employée était composée de farine de soja cuite 84 0/0, Na Cl, lactate de chaux et levure sèche 3 0/0 de chaque, graisse de beurre 5 0/0 et papier filtre 2 0/0.

Il semble donc que les rats, non seulement peuvent se passer de la vitamine C, mais qu'on est en droit d'envisager l'hypothèse d'une synthèse de cette vitamine dans l'organisme de cet animal.

Quantité de vitamines nécessaire aux rats

D'après Drummond, Coward et Watson, il suffit de 0 gr. 2 à 0 gr. 4 d'un échantillon moyen de beurre par jour pour éviter chez les rats l'avitaminose A.

En ce qui concerne la quantité de vitamines B nécessaires aux rats, nous ne retiendrons que le travail récent de Kennedy et Palmer. Ces auteurs ont montré la valeur des différentes levures comme sources de vitamines B pour le rat. La levure fraîche des brasseurs contient seulement 16 0/0 de levure. Une fois séchée, elle con-

tient 40 0/0 de levure, le reste étant surtout de l'amidon que les commerçants ajoutent pour la conservation. Or, il faut donner aux rats un minimum de 0 gr. 60 de cette levure sèche (= 0,24 de levure pure) par jour.

Mais les meilleurs résultats ont été obtenus en introduisant dans la ration 15 0/0 d'embryon de blé sous forme d'extrait alcoolique à 80°. Les résultats ont été meilleurs que lorsqu'on y introduit même 10 0/0 de levure sèche des brasseurs.

Autres mammifères

Porc. — Le porc semble avoir besoin du facteur A, mais en quantité relativement faible. Nelson, Lamb et Heller ont constaté l'arrêt de la croissance des cochons de lait dont la mère était nourrie avec un régime dépourvu de facteur A. Les petits furent ensuite mis au même régime. La croissance a repris par l'addition de 10 grammes de beurre par jour. Zilva et Golding ont constaté en particulier de la faiblesse des pattes au bout de un mois, avec arrêt de la croissance et troubles osseux (chapelet costal, épaississement des os aux articulations) chez des porcs de quatre jours au début de l'expérience. Leur régime était composé de lait écrémé privé de facteur A par le pétrole, huile d'olive autoclavée, caséine dévitaminée, mélange de sels, jus de citron décitraté et levure autolysée.

En ce qui concerne l'avitaminose B chez le porc, nous ne connaissons que les expériences de Rommel et Ved-

der. Ces auteurs ont constaté certains symptômes du béribéri chez les porcs nourris exclusivement avec du riz poli.

La question de savoir si les porcs peuvent devenir scorbutiques n'a pas été définitivement tranchée. En tout cas, d'après les expériences de Hart Stenbock et Smith, les porcs adultes doivent avoir des faibles besoins en facteur C comparativement aux cobayes. Plimmer a constaté chez des porcs soumis à un régime composé de farine, recoupes et navets, cuits, l'arrêt de la croissance, des contractions spasmodiques des muscles des membres, des troubles de la démarche (parésie du train postérieur ?) et de l'augmentation de volume des articulations. Mais il est difficile de dire ce qui revient dans ces troubles à l'avitaminose C, car le régime est déficient aussi en vitamine A.

Singe. — Harden et Zilva ont soumis trois singes (2 kgr. 240 à 3 kgr. 280) à un régime dépourvu de facteur A et composé de riz cuit décortiqué 250 à 300 gr., levure autolysée 10 grammes, Na Cl 2 grammes, et jus de citron décortiqué 4 centimètres cubes.

Un des singes mourut en trois cents jours. Après avoir maigri, il présenta un œdème prononcé de la face, des bras, du dos, des mains et des fesses. Il eut de la diarrhée, de la parésie de la nuque et des accidents convulsifs. Un autre recevant 10 grammes d'huile d'olive par jour mourut en deux cent soixante jours. Le troisième reçut 10 grammes de beurre par jour et était bien portant au bout de deux cent soixante jours.

En ce qui concerne l'avitaminose B, Hose, Shiga et Kusama, Mc Carrison l'ont étudiée en soumettant des singes à un régime exclusif de riz poli. Mais ce régime est multidéficient. Pour certaines de ses expériences, Mc Carrison a employé un régime mieux équilibré composé de riz, pain, lait, pistaches de terre, autoclavés une heure et demie à 130°. Les singes ont eu au bout d'un certain temps de l'asthénie avec faiblesse des jambes, de la paralysie des poignets en flexion, des céphalées, de la gangrène de la queue avec diminution de la sensibilité, des désordres gastro-intestinaux et des troubles cutanés.

Les besoins des singes en facteur C sont relativement bien moindres que ceux des cobayes. Harden et Zilva, Mlle Hume sont les premiers auteurs qui ont étudié le scorbut chez le singe, au moyen de régimes complets et bien équilibrés. Les jeunes singes en voie de croissance continuent à augmenter de poids (comme les cobayes) pendant un certain temps (un mois et demi à deux mois et demi), puis la perte de poids commence, les poignets et les genoux augmentent de volume et deviennent douloureux, les gencives enflent et se congestionnent, les dents tombent. Les altérations des gencives sont plus sévères chez les singes qui font leur dentition définitive. Il apparaît des zones hémorragiques à la face et à la base des poignets. Les animaux sont atteints ensuite de pseudo-paralysie du train postérieur. Ils ont du mœlena à la dernière période.

Les auteurs cités ont employé des régimes composés

de riz poli bouilli, embryon de blé complétés soit par du lait autoclavé soit par du beurre et un mélange convenable de sels.

Les singes de 2 à 3 kilos au début de l'expérience meurent au cours du troisième mois. Pour les protéger contre le scorbut, il suffit de leur faire ingérer 125 à 175 centimètres cubes de lait par jour (Mlle Hume), ou 2 centimètres cubes de jus d'orange (Harden et Zilva), c'est-à-dire à peu près les mêmes quantités que pour des cobayes de 300 à 400 grammes.

Autres animaux. — Braddon et Cooper ont rapporté que dans l'Inde il existe une maladie qui ressemble au béribéri, chez les chevaux nourris avec du riz paddy. De Lacerda a rapproché du béribéri une maladie existant chez les chevaux au Brésil. Mais des expériences directes faites dans le but de démontrer les besoins du cheval en vitamines manquent. Il en est à peu près de même du bœuf. Hart Steenbock et Smith ont montré que ce dernier animal peut arriver à la maturité et se reproduire lorsqu'il reçoit un régime à peu près dépourvu de facteurs A et C.

Enfin, Mc Collum et Parsons ont trouvé un rongeur hibernant, le chien des prairies (« prairie dog ») qui vit au Mexique, et qui semble comme le lapin résister à l'avitaminose C.

CHAPITRE IV

ANATOMOPATHOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AVITAMINOSE

I. — Anatomopathologie de l'avitaminose

Avitaminose A

Dans l'avitaminose A, en dehors de la xérophtalmie, les lésions qui dominent sont celles du système osseux. C'est dire l'importance de cette vitamine pour les animaux en voie de croissance.

1° *Lésions occulaires.* — L'apparition de la xérophtalmie chez les animaux privés des facteurs A a été signalée chez le poulet, le lapin, le chien et le rat. Nous l'avons décrite dans le chapitre précédent.

Au point de vue histologique, Yudkin et Lambert ont montré que la lésion commence à la paupière sous forme de foyers localisés de dégénérescence de l'épiderme avec infiltration cellulaire qui peut s'étendre au tissu sous-épidermique. Mais, d'après Mori, la lésion essentielle est le xerosis de la conjonctive et de la cornée, qui ne se trouve plus suffisamment irriguée, car les glandes lacrymales sont le siège de lésions dégénératives et inflammatoires intenses. La cornée perd ainsi un important

moyen de défense contre la pullulation des bactéries à sa surface, celles-ci finissent par l'envahir et produire les ulcérations dont nous avons déjà parlé.

2° *Lésions osseuses.* — Une des études les plus complètes sur les lésions osseuses dans l'avitaminose A, a été faite par Mlle Tozer (1921) chez le cobaye.

Les modifications histologiques des articulations chondro-costales chez cet animal sont identiques à celles produites par l'avitaminose C, mais sans production d'hémorragies à aucun moment. Elles se résument en ceci : le quatorzième jour la ligne d'ossification commence à devenir irrégulière, les colonnes de cellules cartilagineuses diminuent de hauteur et perdent leur alignement, les trabecules diminuent; on constate déjà un début d'amincissement de la paroi osseuse. Entre le vingt et unième et le trentième jour, la longueur des trabécules et des colonnes de cellules cartilagineuses est réduite considérablement. Après le cinquantième jour, les cellules cartilagineuses et les trabécules sont presque totalement disparus; l'atrophie de la moelle atteint son maximum, et seuls restent le recticulum et les vaisseaux. Des fractures spontanées se produisent car la paroi osseuse est très amincie. Le tissu conjonctif de la moelle se développe, mais ceci est surtout une lésion caractéristique du scorbut.

Chez le chat et le rat les lésions sont analogues (Mackay) avec prédominance d'ostéoporose chez ce dernier animal. Certains auteurs (Shipley, Mc Collum et Simonds) vont même jusqu'à dire que l'ostéoporose est

la lésion osseuse qui caractérise l'avitaminose A chez le rat et nient toute ressemblance avec les lésions osseuses du cobaye.

Findlay a signalé chez les rats privés de facteur A, la dégénérescence gélatineuse des éléments de la moelle.

Contrairement aux autres animaux, le lapin ne présente pas de malformations macroscopiques aux côtes (Nelson, Lamb et Heller), mais elles sont importantes dans les os du train postérieur qui sont amincis et fragiles.

Enfin, Steenbock, Jones et Hart ont constaté au moyen des rayons X et de l'analyse chimique la mauvaise ossification des os chez les petits chiens privés du facteur A.

3° *Autres modifications anatomopathologiques.* — L'étude systématique des variations pondérales et histologiques des différents organes dans l'avitaminose A n'a pas encore été faite. On ne possède à ce sujet que peu de renseignements épars et souvent imprécis.

Chez le chat on a remarqué (Mac Kay) que le thymus était disparu, le foie et le rein pâles, le tube digestif distendu avec atrophie de la paroi.

Drummond (1919) n'a pas trouvé de lésions des viscères à l'autopsie des rats avitaminés en facteur A, sauf les lésions pulmonaires (bronchopneumonie) qu'on retrouve aussi chez le chien. Chez le rat, la tissu lymphoïde reste sans changement (Cramer, Drew et Mottram), de même que chez le cobaye (Wright). Chez le rat, les mitochondries de l'épithélium gastro-intestinal

et du pancréas sont réduites en nombre, prennent la forme sphérique et peuvent disparaître totalement.

Avitaminose B

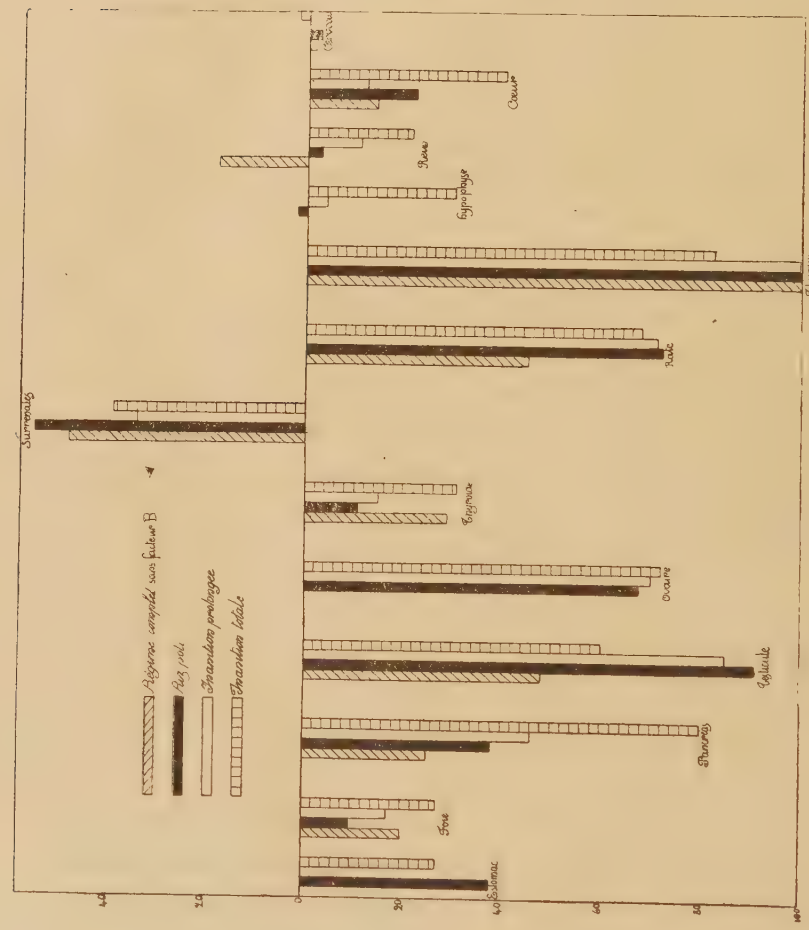
1° Modifications pondérales des différents viscères, du cerveau et des glandes a sécrétion interne au moment de la mort. — A part le pigeon, aucun animal n'a été étudié à ce point de vue d'une façon précise. C'est pour cette raison que nous l'avons nous-même choisi pour faire cette étude, surtout en employant le régime d'aliments purifiés.

Certains auteurs ayant affirmé que toute la symptomatologie de l'avitaminose B était en somme due à l'inanition qu'elle entraîne plus ou moins directement, nous allons envisager parallèlement les résultats de l'inanition et de l'avitaminose B.

Pigeon. — Au lieu de donner des longs tableaux de chiffres dont la lecture serait fastidieuse, nous avons préféré résumer les résultats obtenus par les auteurs et les nôtres dans le graphique VI, ce qui permet de se faire immédiatement une idée des modifications pondérales des organes.

Dans le graphique, nous avons inscrit, en ce qui concerne les pigeons morts d'inanition totale, les pourcentages d'augmentation ou de diminution du poids des organes, calculés d'après les chiffres publiés par Mac Carrison, en ce qui concerne les pigeons morts d'inanition prolongée (vingt-huit jours environ) d'après les

résultats de Findlay. Pour les pigeons nourris avec du riz poli, nous avons pris la moyenne des chiffres publiés par ces deux auteurs. Enfin, pour les pigeons recevant un régime complet mais dépourvu du facteur B,



Graphique VI.

nous publions nos propres résultats en prenant la moyenne avec les chiffres que Gotta a indiqué récemment pour quelques organes (foie, cœur, rein, testicule).

La principale conclusion qui se dégage du graphique est qu'il y a un parallélisme frappant entre les variations de poids des différents organes dans l'inanition et dans l'avitaminose B au moment de la mort.

Les atrophies ou les hypertrophies sont en général de même ordre aux différents régimes. Cependant, dans l'inanition totale, les atrophies sont souvent plus marquées.

L'inanition prolongée se rapproche davantage par ses résultats du régime du riz poli, que l'inanition totale.

Nous n'insisterons pas sur l'interprétation de ces faits d'ailleurs bien ardue, car à notre avis cette étude n'a qu'un intérêt bien médiocre et effacé à côté de celle que nous avons faite des variations pondérales des organes *au cours de l'avitaminose* et dont nous parlerons plus loin.

Rat. — Chez cet animal, on a constaté des modifications pondérales des organes de même sens que chez le pigeon (Shipley, Mc Collum et Simmonds). Cramer, Drew et Mottram ont attiré en particulier l'attention sur l'hypoplasie générale du tissu lymphoïde au moment de la mort : le thymus est presque entièrement disparu, la rate et les ganglions lymphatiques et les nodules lymphoïdes de l'intestin sont très atrophiés.

Singe. — Le cerveau et les surrénales sont plus lourds au moment de la mort. Le thymus, le cœur, les glandes sub-maxillaires, le pancréas, la rate, le poumon, le foie, la thyroïde et les testicules sont atrophiés.

2° Modifications macro et microscopiques des différents organes au moment de la mort. — Peu d'auteurs ont cherché à faire pour un animal donné une étude d'ensemble de cette question dans l'avitaminose B. Funk, Mac Carrison, Findlay surtout ont étudié le pigeon, Voegtlin et Lake le chien, Mac Carrison le singe. Le rat, le cobaye, le lapin, le chat n'ont pour ainsi dire pas été étudiés à ce point de vue.

Nos observations ont porté seulement sur le pigeon, et nos résultats ont été concordants en général avec ceux des auteurs. Nous avons uniquement constaté des différences de degré, le sens des phénomènes restant le même. Ceci tient surtout à ce que nous nous sommes efforcé d'employer des régimes adéquats et bien équilibrés dont nous avons parlé dans le chapitre précédent (graines variées, autoclavées, mélange d'aliments purifiés), tandis que les auteurs cités ont employé le régime multidéficient constitué par le riz poli autoclavé ou non.

Nous allons rapidement passer en revue les différents organes. Comme il fallait s'y attendre, on verra que les avitaminoses B produisent chez les différents animaux à peu près les mêmes modifications anatomopathologiques.

1° *Organes digestifs*

a) *Estomac et intestin.* — La lésion dominante chez tous les animaux est l'atrophie de la muqueuse et la disparition du tissu lymphoïde. Chez le singe, l'esto-

mac est dilaté, la muqueuse de la région pylorique présente des ecchymoses et parfois des ulcérations superficielles.

Chez le chien, le singe et le pigeon, l'inflammation et la congestion de l'intestin surtout dans sa partie supérieure est la règle. Chez le singe il se produit des lésions d'entérocolite avec zones de nécrose des éléments sécrétoires.

Le singe a été trouvé porteur dans deux cas de cancers du rectum et du pylore (Mc Carisson).

b) *Foie.* — Il est friable, de couleur châtain foncé par la congestion passive. La proportion de tissu conjonctif reste normale. Histologiquement, on observe des groupes de cellules dégénérées ou même en voie de nécrobiose, mais la plus grande partie du tissu hépatique reste normale, à part quelques foyers d'inflammation.

Chez le chien, par contre, le foie présente l'aspect du foie gras.

La vésicule biliaire est toujours pleine et souvent distendue (comme dans la mort par inanition).

c) *Pancréas.* — Pas de lésions histologiques caractéristiques. Les îlots de Langerhans ne sont pas diminués en nombre chez le pigeon. Chez le singe, ils sont nettement plus nombreux que dans le pancréas normal.

2° *Organes sexuels et glandes à sécrétion interne*

a) *Testicule.* — De tous les organes, le testicule est sans nul doute celui dont les modifications pathologiques dans l'avitaminose ont attiré l'attention du plus grand nombre d'expérimentateurs. Tous les auteurs (Funk et ses collaborateurs, Allen, Mc Carrisson, Houlbert, Portier, Pillado, Mathieu et Damianovich, Findlay et ses collaborateurs, Dutcher et Wilkins, Gotta et d'autres) sont à peu près d'accord pour affirmer que l'avitaminose B produit chez le pigeon, le poulet, le rat, le chien ou le singe un épaississement de la capsule et du tissu conjonctif intertubulaire, un arrêt des divisions cellulaires et de la spermatogénèse, et une réduction du diamètre des tubes séminaux qui peuvent devenir sept fois plus étroits. Les spermatides présentent des phénomènes de dégénérescence, surtout au niveau des noyaux. Les cellules interstitielles diminuent de nombre et sont infiltrées de granules de pigment.

b) *Ovaire.* — A part l'arrêt des divisions cellulaires et de l'ovulation, l'ovaire ne présente pas histologiquement des modifications bien caractéristiques.

c) *Thyroïde.* — Chez le pigeon au moment de la mort la thyroïde présente seulement une légère dégénérescence des cellules autour des vésicules. Elle se rapproche du type colloïde lorsqu'on introduit du beurre dans le régime. Par contre chez le singe soumis à un régime complet dépourvu de facteur B, elle prend le

type sécrétoire avec un grand nombre de noyaux et une hyperplasie de cellules.

d) *Surrénales.* — Par places on trouve quelques cellules dégénérées dans la surrénale. Il n'y a pas de diminution du nombre de cellules chromaffines, mais la chromatine est diminuée. Il y a rétention de lipoïdes dans la corticale (ce qui n'existe pas dans l'inanition) qui est augmentée.

Les cellules médullaires sont normales.

e) *Hypophyse.* — D'après Funk il y a dégénération et diminution du nombre de cellules des acini.

f) *Thymus.* — Il disparaît presque totalement et son étude histologique n'a pas encore été faite au cours de l'avitaminose.

3° *Autres organes*

a) *Rate.* — Chez le pigeon comme chez le singe il y a une diminution importante du nombre de cellules lymphoïdes. L'organe est contracté avec épaississement de la capsule et des parois artérielles. La pulpe splénique est atrophiée et les cellules lymphoïdes ont le cytoplasme en voie de nécrobiose et le noyau en karyolyse. Les corpuscules de Malpighi sont presque totalement disparus.

b) *Cœur.* — Contrairement à ce qui a été observé chez l'homme, il y a chez les animaux (y compris le singe), une atrophie des ventricules. Les oreillettes et le cœur droit sont dilatés. On constate souvent chez les pigeons et chez les chiens de l'hydropéricarde.

c) *Rein.* — Pas d'altérations marquées. Chez les pigeons il est souvent congestionné et parfois (Mc Carrisson) il présente des foyers de nécrose partielle.

d) *Poumon.* — Pas de changements marqués.

e) *Tissu lymphoïde.* — Il est atrophié chez le rat (Cramer, Drew et Mottram).

4° *Système nerveux*

a) *Cerveau et moelle.* — La lésion principale d'après Findlay est la chromatolyse : les granulations de Nissl arrivent à disparaître complètement chez les pigeons.

Chez le singe, Mc Carrisson a signalé l'augmentation du liquide céphalo-rachidien.

Chez le rat, Hofmeister a trouvé des lésions (qui ne se retrouvent pas chez les autres animaux privés du facteur B), d'encéphalite hémorragique ayant produit des hémorragies cérébrales multiples.

b) *Nerfs périphériques* (sciatique). — Le rat faisant exception à la règle générale, ne présente pas de dégénérescence des nerfs périphériques lorsqu'il est privé de la vitamine B. Cependant Schaumann les signale chez des rats nourris avec de la viande de cheval dévitaminée.

Chez tous les autres animaux de laboratoire, on constate dans la majorité des cas à l'examen histologique des nerfs périphériques, de la dégénérescence de la gaine de myéline. Les sciatiques en particulier sont atteints, presque d'une façon constante au moment de la mort, de dégénérescence wallérienne.

c) *Système organo-végétatif.* — Si dans le béribéri sec ce qui domine c'est la dégénérescence des nerfs de la vie animale, dans le béribéri humide les nerfs de la vie organo-végétative sont les plus atteints.

Cette étude n'a été jusqu'à présent qu'ébauchée, mais on connaît même chez l'homme béribérique des faits intéressants. On a constaté en particulier des dégénérescences des branches phréniques, des plexus cardiaques et pulmonaires, du pneumogastrique et du phrénique, du splanchnique, des rameaux mésentériques.

5° *Altération des os*

L'avitaminose B ne semble pas entraîner directement des altérations osseuses chez les animaux de laboratoire.

Cependant, ici encore, le rat fait exception. Shipley, Mc Collum et Simmonds ont montré en effet que le rat privé des vitamines B est atteint de lésions identiques à celles des cobayes scorbutiques.

Avitaminose C

L'anatomopathologie de l'avitaminose C — sur laquelle d'ailleurs bien peu de renseignements ont été publiés jusqu'ici — a été presque exclusivement étudiée chez le cobaye. Nos résultats se rapportent aussi et seulement à cet animal; il s'agira donc de lui dans ce qui va suivre et lorsque nous citerons les rares observations faites chez le singe nous l'indiquerons.

Nos observations se rapportent à 20 cobayes divisés

en deux lots. Dans un premier lot de 12 cobayes dont les poids initiaux oscillaient entre 222 et 390 grammes, 8 furent soumis au régime de légumes autoclavés et 4 servaient de témoins (légumes non chauffés).

Un deuxième lot de 8 cobayes dont les poids initiaux oscillaient entre 473 et 579 grammes fut soumis au régime à base de farine de haricots. Quatre animaux servaient de témoins et recevaient 3 centimètres cubes de jus de citron par jour.

1° *Altération des parois vasculaires. — Lésions congestives et hémorragiques des tissus.* — Lorsqu'on examine à l'autopsie les organes d'un cobaye mort d'avitaminose C, on est frappé dans un tiers des cas environ par les congestions et les hémorragies macroscopiques multiples qu'ils présentent. A l'examen histologique il n'est pas un organe où l'on ne trouve des hématomes microscopiques ou pour le moins des zones de congestion avec souvent des globules rouges ayant traversé les parois vasculaires par diapédèse.

Findlay a été le premier à étudier ces lésions d'une façon précise. Il a mis en relief les altérations des vaisseaux sanguins, établissant ainsi la pathogénie des lésions scorbutiques. Il a signalé la dégénérescence et la tuméfaction des endothéliums vasculaires, tout particulièrement au niveau des capillaires, ce qui donne à la lésion toute sa gravité. En effet, à mesure que la tuméfaction des endothéliums augmente, la lumière des capillaires se trouve progressivement rétrécie et le courant sanguin de plus en plus ralenti.

D'autre part, les altérations des parois vasculaires rendent possibles des ruptures vasculaires qui, si elles se produisent dans des organes d'importance vitale, peuvent expliquer la mort brusque.

A l'examen macroscopique, comme à l'examen histologique, les lésions qui dominent sont les lésions congestives et hémorragiques. A part les os dont nous parlerons dans un instant, quels sont les organes ou les tissus où elles sont le plus facilement observées ?

C'est d'abord dans les tissus des régions périarticulaires des pattes postérieures, surtout au niveau des genoux, aux faces antérieures et latérales; il s'agit ici de véritables hémorragies interstitielles intramusculaires et sous-aponévrotiques. Au niveau des gencives, contrairement à certains auteurs, nous n'avons noté que de l'hyperhémie. Chez le singe, par contre, d'après Miles, Chick, Hume et Skelton, les gencives sont hémorragiques et il se produit des hématomes au niveau des dents en formation, surtout au moment de la dentition définitive.

Au niveau du poumon, nous n'hésitons pas pour dire que les hémorragies interstitielles macroscopiques sont constantes. Dans la grosse majorité des cas, on constate aussi des lésions congestives et hémorragiques de la muqueuse et sous la couche péritonéale et musculaire de l'intestin grêle et souvent des ulcérations dans la région duodénale. Mêmes lésions dans les autres viscères : le foie, — qui est brun foncé, ressemblant à un caillot sanguin, — et le rein.

Mc Carrison a étudié histologiquement la vessie des cobayes scorbutiques qui est souvent contractée et vide au moment de la mort. Il a trouvé, comme cela existe dans les autres organes, de l'engorgement des vaisseaux avec ecchymoses sous-péritonéales, infiltration hémorragique de la muqueuse, turgescence des cellules épithéliales vacuolisées et de leurs noyaux qui perdent leur chromatine.

Nous signalerons enfin les hémorragies de la surrénale (très souvent macroscopiques) et de la thyroïde.

2° *Lésions du système nerveux.* — Dans le scorbut, les premiers signes pathologiques des os apparaissent un peu plus tard que dans l'avitaminose A. Dans les articulations chondro-costales par exemple elles commencent vers le dix-septième jour, tandis qu'elles sont manifestes trois jours plus tôt dans l'avitaminose A.

Les lésions sont au début presque les mêmes dans les deux cas. Nous les avons décrites. Elles consistent essentiellement dans un arrêt de l'ossification. Mais nous le disons dès maintenant, cet arrêt n'a pas dans les deux cas, à notre avis, la même pathogénie, la cause agissante étant dans l'avitaminose C, un trouble de l'irrigation sanguine de l'os.

Quoi qu'il en soit dans le scorbut les lésions, au lieu de suivre une marche lente et progressive comme dans l'avitaminose A, brûlent les étapes en quelque sorte et en l'espace de un à trois jours elles atteignent tout leur développement. Il en est ainsi dès le dix-neuvième jour en général chez les cobayes de 300 grammes. On cons-

tate à ce moment, comme dans l'avitaminose A au bout de deux mois, une désorganisation complète de la ligne d'ossification avec parfois disparition presque totale des rangées de cellules cartilagineuses et des trabécules osseux.

Dans les deux cas, les os sont amincis, fragiles, et fréquemment ils sont le siège de fractures spontanées macro ou microscopiques.

Mais ils diffèrent par trois points que nous considérons comme capitaux. Dans l'avitaminose A : 1° on ne constate à aucun moment de la congestion ou des hémorragies médullaires; 2° le tissu propre de la moelle s'atrophie progressivement au point de disparaître totalement; 3° les vaisseaux de la moelle restent normaux.

Dans l'avitaminose C (totale) par contre : 1° la moelle est congestionnée dès le début et présente des foyers hémorragiques multiples; 2° elle n'est nullement atrophiée; 3° les vaisseaux et surtout les capillaires présentent les lésions que nous avons décrites.

Nous devons cependant signaler que d'après Mlle Tozer, dans le scorbut chronique, la moelle finit par s'atrophier. Mais ceci n'est à notre avis qu'un résultat secondaire indirect de l'irrigation de plus en plus insuffisante de la moelle due aux altérations vasculaires qui constituent la lésion primitive.

Quant à la masse du tissu fibreux signalé par Mlle Tozer dans la cavité médullaire près de la ligne d'ossification, elle n'est pas comme elle le reconnaît un signe

caractéristique du scorbut, puisqu'il peut s'observer aussi dans l'avitaminose A.

Nous signalerons pour finir les hématomes sous-périostés. Mlle Hume qui les a étudiés chez le singe pense contrairement à l'hypothèse de Barlow qu'ils sont dus au sang provenant des hémorragies médullaires qui traverse les os spongieux et arrive sous le périoste.

3° *Modifications pondérales des différents organes au moment de la mort.* — Nous serons brefs sur ce sujet et ceci parce que nous pensons que les modifications des poids des organes dans le scorbut, au moment de la mort, n'ont que bien peu d'intérêt.

L'hypertrophie par exemple d'organes qui sont plus ou moins infiltrés de sang ne peut être qu'un reflet très infidèle — et ici plus qu'ailleurs — de la véritable hyperplasie des tissus.

Deux des organes que nous avons étudiés à ce point de vue, le rein (d'accord avec Lamer et Campbell) et la rate n'ont pas changé de poids au moment de la mort.

Le testicule est légèrement diminué et perd 12 0/0, tandis que le thymus perd 54 0/0 de son poids primitif. La thyroïde augmente de 43 0/0 en moyenne.

Contrairement à Lamer et Campbell qui ont trouvé le foie non changé, nous avons constaté en moyenne une atrophie de 28 0/0.

Ces auteurs et Mc Carrison ont signalé une augmentation de 100 0/0 environ pour la surrénale. Chez nos cobayes nourris avec le régime à base de farine de

haricots, l'augmentation n'a été que de 37 0/0 en moyenne et de 59 0/0 chez ceux recevant des légumes autoclavés (1).

Cette diversité de résultats pourrait avoir pour cause les déficiences de régimes employés par ces auteurs (la cellulose en particulier).

Comme pour les pigeons, nous donnerons plus loin nos résultats de l'étude des variations pondérales des organes au cours de l'avitaminose.

II. — Physiopathologie de l'avitaminose

L'étude de la physiopathologie de l'avitaminose n'est actuellement qu'ébauchée et on pourrait presque dire que ce qui abonde dans ce sujet sont surtout les lacunes. Nous parlerons ici de quelques-uns des points établis jusqu'à ce jour. Pour éviter des redites, nous renvoyons l'exposition des autres au chapitre suivant où nous étudierons le mode d'action des vitamines.

Lorsque nous étudierons les différents points de physiopathologie dans l'avitaminose, nous verrons l'intérêt qu'il y a à préciser le moment où la constatation a été faite. Malheureusement — et ce fait est, nous le croyons, regrettable — les auteurs ne donnent souvent que des indications vagues à ce sujet.

Avant de commencer cette étude, nous ferons une fois pour toutes la remarque suivante : l'administration de

1. Avec ce régime l'augmentation la plus forte que nous ayons observée a été de 85 o/o dans un cas.

vitamines fait disparaître tous les troubles de l'avitaminose quels qu'ils soient, et ceci à n'importe quel moment de la maladie, sauf quand les animaux sont mourants ou lorsque dans l'avitaminose chronique les troubles fonctionnels prolongés ont produit à la longue des lésions anatomiques irréparables.

1° Modifications du métabolisme et de l'activité diastasique des tissus et des sécrétions des glandes digestives.

Avitaminose B (pigeon, rat, poulet)

Dans l'avitaminose B un fait semble définitivement établi, il y a un abaissement important du métabolisme chez les animaux étudiés jusqu'ici à ce point de vue, le rat (Mattill), le pigeon (Ramoino, Mlle Novaro, Abderhalden, Caridroit, etc.) et le poulet (Anderson). Malheureusement chez les oiseaux les auteurs ont employé des régimes multidéficients (riz poli) et il est probable que les résultats obtenus ne traduisent pas quantitativement d'une façon exacte les effets produits par l'avitaminose B seule. Mais des expériences de Magne et Simonnet sur la valeur du quotient respiratoire chez des pigeons soumis à un régime mieux équilibré font prévoir que les différences ne sont pas qualitatives.

Quoi qu'il en soit, les auteurs cités plus haut ont toujours constaté la diminution de l'oxygène consommé et du CO^2 excrété, ce qui traduit la diminution des oxydations. La diminution de la chaleur émise commence à

diminuer après la première semaine et atteint une valeur équivalente à 40 ou 50 0/0 et même moins par rapport à la normale, à la dernière période. On observe en même temps une baisse de la température centrale qui s'accentue brusquement dans la période terminale.

Parallèlement, d'autres auteurs ont constaté la diminution de l'activité diastasique des muscles et de certaines glandes digestives chez les pigeons. Dès 1918, Dutcher signalait une diminution de 44,4 0/0 du pouvoir catalasique des tissus (foie, rein, pancréas, cœur, muscles, poumon, sang) chez les pigeons à la dernière période de l'avitaminose (riz poli). La glyoxalase hépatique chez le même animal diminue de 50 0/0 (Findlay). Or la catalase traduit en une certaine mesure le pouvoir métabolique des tissus, et la glyoxalase est en rapport avec le métabolisme des graisses, des hydrates de carbone et des protéines.

Avitaminoses A et C

Nous ne connaissons aucun travail sur les variations du métabolisme dans l'avitaminose A.

Dans le scorbut, étant donné les troubles de la circulation capillaire dont nous avons parlé, il est très probable que les oxydations doivent être diminuées, mais peut-être moins que dans l'avitaminose B.

2° Modifications du métabolisme des hydrates de carbone, des graisses, des protéines et des sels. Quotient respiratoire.

a) *Hydrates de carbone*

Avitaminoses B (Pigeon, poulet, rat)

L'étude du métabolisme des hydrates de carbone a été faite par quelques auteurs par la recherche du quotient respiratoire chez des pigeons nourris avec du riz poli. Le quotient respiratoire normal chez le pigeon nourri de graines variées oscille autour de 0,90. Au moment des accidents nerveux, lorsque ceux-ci sont devenus aigus, le quotient respiratoire le plus bas qui ait été observé a été de 0,34 (Ramoino). Caridroit a trouvé que vers le commencement de la deuxième semaine il tombe à 0,70 et qu'il remonte à 0,80 au moment des accidents nerveux. Anderson et Kulp chez le poulet ont trouvé que le quotient respiratoire atteint rarement 0,75 lorsque les paralysies apparaissent. Chez le rat les résultats sont analogues (Mattill).

Mais encore une fois le poulet et le rat ne semblent pas se comporter d'une façon identique au pigeon dans l'avitaminose. En effet, tandis que chez les deux premiers animaux l'ingestion d'hydrates de carbone est suivie d'une augmentation du quotient respiratoire qui se rapproche de l'unité et peut même l'atteindre, chez le

dernier il semble bien y avoir un trouble tissulaire du métabolisme des hydrates de carbone, car injectés par voie parentérale ils ne produisent pas d'augmentation du quotient respiratoire (Magne et Simonnet).

Avitaminoses A et C

Sur l'avitaminose A nous n'avons aucun renseignement. Dans le scorbut du cobaye, d'après Gerstenberger et Burhans il n'y a pas altération du métabolisme des hydrates de carbone, car il n'y a pas de changements du quotient respiratoire.

b) *Protéines*

Seule l'avitaminose B a été étudiée à ce point de vue. Le peu de renseignements que l'on possède concernent le pigeon, le rat et le chien.

On sait que l'Az excrété diminue beaucoup chez le pigeon (Caridroit), tandis que les acides aminés du sang sont augmentés (Racchiusa). Chez le rat, en même temps qu'il y a une diminution légère des muscles squelettiques, apparaît la créatinurie (Drummond) indiquant la désassimilation de l'azote endogène et peut-être indirectement un défaut d'assimilation des hydrates de carbone. Chez le chien, d'après Karr, l'utilisation de l'azote n'est pas affectée, mais Tsuji a montré que pendant une première période le bilan azoté est négatif et passe par un minimum vers le soixante-neuvième jour, mais qu'ensuite il s'améliore et devient positif jusqu'à

la fin. Cet auteur pense qu'il y aurait inhibition de l'excrétion d'Az plutôt que mise en réserve de protéines, pendant la deuxième période.

c) *Graisses*

Funk et Dubin ne purent démontrer une action quelconque du facteur A sur le métabolisme des graisses.

d) *Utilisation des sels*

Avitaminose A. — Hart Halpin et Steenbock ont trouvé chez le poulet une diminution importante du phosphore inorganique du sang. La quantité est doublée lorsqu'on donne aux poulets de l'huile de foie de morue. Hart, Steenbock et Hoppert ont constaté que chez la chèvre la fixation de la chaux est augmentée par l'ingestion de 5 centimètres cubes d'huile de foie de morue.

Avitaminose C. — Lust et Klocmann-Moll, Franck ont trouvé que dans le scorbut il y a rétention de Ca dans le sang. Mais il n'y a pas de troubles électifs du métabolisme du Ca, car les os scorbutiques ne sont pas appauvris en Ca et le pourcentage de cendres est le même que dans les os normaux (Morel, Mouriquand, Michel et Thevenon). Cependant il y a une diminution pondérale des os.

3° Modifications des sécrétions externes et de l'absorption intestinale

Avitaminose B. — Bréaudat et Lalung Bonnaire (1914) furent les premiers qui signalèrent l'insuffisance des sécrétions externes dans l'avitaminose B. Quelques années plus tard, Lumière a insisté à nouveau sur ce fait.

Cependant, les glandes sont capables de sécréter et Miyadere et Bickel ont constaté que chez le chien pourvu d'une fistule de Pawlow l'ingestion de 100 centimètres cubes d'une solution à 5 0/0 d'alcool éthylique à 96 0/0 provoque la sécrétion gastrique aussi abondante qu'avant l'avitaminose et ceci à peu près jusqu'à la mort de l'animal vers le soixante-dixième jour.

D'autre part, l'activité diastasique des sécrétions ne semble pas très altérée dans l'avitaminose B. Artour a trouvé que chez le pigeon la lipase, la protéase, l'invertase, l'ereptase, l'amylase conservent leur activité normale. Tiger et Simonnet chez le même animal n'ont constaté qu'une faible réduction du pouvoir amylolytique du pancréas et pas de variation significative de celui du foie.

Les hormones digestives ne doivent pas être disparues, car les chats privés du facteur B conservent dans leur muqueuse intestinale une sécrétine normale (Anrep et Drummond).

En ce qui concerne l'absorption intestinale, Tsuji a montré par l'analyse du bilan nutritif chez le chien

qu'elle reste bonne malgré le manque de vitamines. D'après Mottram Cramer et Drew l'absorption des graisses serait diminuée chez le rat.

Il y a en somme surtout arrêt de la digestion par arrêt sécrétoire fonctionnel.

Avitaminoses A et C. — Dans l'avitaminose A, chez le rat, il n'y aurait pas de diminution de l'absorption d'après Drummond; il y en aurait d'après Mottram Cramer et Drew. L'opposition entre ces résultats n'est peut-être qu'apparente et pourrait disparaître en tenant compte des périodes auxquelles les examens ont pu être faits.

Pour ce qui est de l'avitaminose C, nous n'avons aucun renseignement précis.

4° *Troubles nerveux dans l'avitaminose*

Avitaminose B. — Chez tous les vertébrés, l'absence de cette vitamine dans la ration produit, à un moment donné, des symptômes de paralysie fonctionnelle, qui siègent tout d'abord et surtout, aussi bien chez les mammifères que chez les oiseaux, aux membres postérieurs. Chez les vertébrés supérieurs il y a de plus des crises spasmodiques et des troubles de l'équilibration sur lesquels nous reviendrons.

Ces phénomènes sont dus essentiellement à des troubles fonctionnels et on peut les empêcher par l'administration de tout autre chose que des vitamines.

L'excitation du sciatique, même lorsqu'il y a para-

lysie avancée, produit des réactions normales (expériences de Voegtlin et Lake chez le chat et le chien). Nous croyons donc avec Findlay que la dénomination de polynévrite est inadéquate et doit être abandonnée.

Kato, Shizume et Kitasato ont montré qu'il y a des troubles de la conduction nerveuse consistant en une prolongation de temps de réaction et de la durée de la contraction musculaire. D'autre part, plus est longue la partie de nerf traversée par l'impulsion, plus petite est la contraction. Ces notions sont bien vagues et la question serait à reprendre avec une technique précise.

5° Modifications des éléments figurés, du sang et des organes hématopoiétiques

Avitaminose A. — Chez le chat, Mlle Mackay a constaté une diminution de 45 0/0 dans les globules rouges, de 70 0/0 dans l'hémoglobine et une augmentation des globules blancs de 24 0/0. Chez le poulet il y a aussi de l'anémie (Emmet et Peacock).

Chez le rat, Happ ne trouve pas d'anémie. Damianovich Pillado et Savazzini trouvent une anémie croissante comme dans l'avitaminose B, mais moindre : anémie du type arégénératif simple, formule leucocytaire normale avec tendance à la lymphocytose (1). Cramer

1. Les auteurs ne donnent pas à la notion de la période de l'avitaminose à laquelle les examens sont faits toute l'importance qu'elle doit avoir. Ceci explique très probablement les résultats contradictoires.

Drew et Mottram ne trouvent pas de lymphopénie sanguine comme dans l'avitaminose B et, fait très intéressant, une thrombopénie marquée. Findlay a remarqué la dégénérescence gélatineuse des organes hématopoïétiques de la moelle.

Avitaminoses B. — Chez le rat, Findlay a trouvé de la congestion hémorragique de la moelle. Shipley, Mc Collum et Simmonds n'ont pas constaté d'anémie ni d'hypohémoglobinémie mais de la leucopénie avec des signes de diminution de l'hématopoïèse dans la moelle. Happ, de même, ne trouve pas d'anémie mais de la leucopénie avec déviation à droite de la formule d'Arneth. Cramer, Drew et Mottram constatent qu'il s'agit surtout de lymphopénie, les polynucléaires n'étant pas touchés. Contrairement à tous ces auteurs, Damianovich, Bianchi et Savazzini trouvent de l'anémie et une formule leucocytaire normale avec tendance à la lymphocytose.

Quelle conclusion tirer de ces résultats ? Pour nous, la seule conclusion qui se dégage est que seul l'examen en série de quelques animaux pendant toute la durée de l'avitaminose, le tracé des courbes représentant les variations des éléments figurés du sang aux diverses périodes mettra tous les auteurs d'accord. D'autre part, la comparaison de ces variations avec les variations anatomiques et physiologiques des différents organes aux mêmes périodes et en particulier les organes lymphoïdes et hématopoïétiques mettra probablement sur la voie qui mènera à l'explication des résultats obtenus.

Chez le pigeon, Abderhalden a trouvé une diminution de 50 0/0 dans les globules rouges. Weill, Arloing et Dufourt ont conclu que chez le même animal il y a anémie, hypohémoglobinémie et tendance à l'hyperleucocytose. En reprenant leurs chiffres et en prenant les moyennes, nous avons constaté que l'anémie passe par un minimum autour du quinzième jour. Le nombre d'hématies augmente ensuite jusque vers le vingt et unième et diminue vers le trentième. Nous reviendrons sur l'intérêt que présentent ces faits.

Avitaminose C. — Chez le cobaye, il y a des lésions de dégénération et de congestion hémorragique de la moelle des os.

Herzog n'a pas trouvé des changements dans les éléments du sang. Mouriquand, Michel et Bertoye ont trouvé de l'anémie, qui peut dépasser 50 0/0 avec anisocytose, poïkilocytose (moelle exubérante, congestive, avec dans certains cas une activité erythroblastique restreinte), et de l'hypohémoglobinémie.

6° Modifications physico-chimiques du sang

Cette étude n'est encore qu'ébauchée dans l'avitaminose. On a établi les quelques faits suivants :

Avitaminose B. — Chez le pigeon (riz poli), vers la fin de l'avitaminose, le pouvoir du sang de neutraliser les acides est très diminué (Kato, Shizume et Kitasato); il y a de l'hypercholestérinémie (Kelleway). Rachiusa a trouvé dans le sang les acides aminés augmentés

(comme dans l'inanition); l'azote du sang par rapport au poids sec est très diminué, le résidu sec du sang est légèrement augmenté (dans l'inanition les résultats sont inverses). D'autre part, les phosphatides y sont très augmentés et les graisses totales sont augmentées mais moins. Dans l'inanition prolongée c'est l'inverse qui se produit.

Avitaminose C. — Dans le scorbut du cobaye, il n'y a pas d'acidose, tout au moins dans la période des phénomènes articulaires (Morgen et Berger, Funk, Glauzmann, Almroth, Wright, Mouriquand et Michel, etc.).

7° Vitamines et immunité

Zilva n'a pas trouvé de changements dans la production d'agglutinines, complément ou ambocepteur chez les rats privés des vitamines A, B ou C ni chez le cobaye privé du facteur C. Mais nous croyons qu'ici comme toujours la plus grande attention doit être portée à la période où l'on fait les examens.

Avitaminose A. — L'accord semble complet pour admettre que vers la fin de cette avitaminose il y a diminution de la résistance à l'infection. On se base surtout sur les infections oculaires et pulmonaires qui se produisent à la dernière période.

Avitamonsie B. — Chez le pigeon il semble certain que la résistance à l'infection est diminuée, car les pigeons avitaminés se défendent bien plus mal contre les bactéries de la cuticule du riz que les témoins et ils con-

tractent le charbon auquel le pigeon est normalement réfractaire. Guerrini qui a établi ces faits a trouvé de plus qu'il y a perte de la faculté de production d'agglutinines. Il y a d'ailleurs exaltation de la virulence des germes dans l'intestin des pigeons avitaminés, car ces germes produisent des accidents plus ou moins graves chez les pigeons nourris de riz complet. Dans l'inanition il n'y a rien de semblable. Ces faits concordent parfaitement avec ceux établis par Biondo : perte de l'immunité le huitième jour.

Avitaminose C. — Nous avons des raisons pour croire que dans l'avitaminose C il y a augmentation de la résistance à l'infection surtout pendant une période de la maladie comme on le verra dans le chapitre suivant.

Nous signalerons ici les faits suivants : Karr et Lewis ont montré que chez le cobaye scorbutique il n'y a pas de changement dans l'élimination des phénols ni dans leur degré de conjugaison. Donc il n'y a pas d'augmentation de l'activité bactérienne malgré la constipation que produit le régime incomplet et mal équilibré constitué par de l'avoine et de l'eau. D'ailleurs Torrey et Hess ont trouvé que le nombre de bactéries de l'intestin chez les cobayes scorbutiques est considérablement diminué (moins de mille par milligramme).

Enfin Cohen et Wollmann dans un travail où ils cherchaient à démontrer que le scorbut expérimental n'a rien à voir avec les bactéries rapportent entr'autres les résultats suivants : 1° des jeunes cobayes (normaux) recevant des aliments autoclavés résistent à l'infection

cholérique et le germe ne peut même plus être retrouvé au bout de vingt-quatre heures; 2° des jeunes cobayes (aseptiques ou contaminés par un germe) et recevant du jus d'orange aseptique, âgés même de trois semaines, ne résistent pas à l'infection cholérique et meurent en six à neuf jours. De ces résultats il nous semble qu'on soit autorisé à conclure que très probablement dans le scorbut il y a, à une certaine période, augmentation de la résistance à l'infection. Nous verrons d'ailleurs que nous avons d'autres raisons pour le croire.

8° Excrétion des vitamines

Dès 1914 Cooper montrait que l'extrait alcoolique des fèces de l'homme contient assez de facteur B pour guérir les pigeons avitaminés. Muckenfuss en a trouvé dans la bile de bœuf, l'urine et la salive humaines, Gaglio, Curatolo dans l'urine des lapins normaux. Mais les expériences de ces auteurs n'ont pas une durée suffisante pour que l'amélioration des pigeons puisse être mise certainement sur le compte de la vitamine B. M. Portier et Mme Randoin ont maintenu en bonne santé apparente pendant plus de soixante-dix jours un pigeon soumis à un régime déficient en vitamine B en lui administrant six crottes de lapin par jour.

Récemment, Van der Walle a montré que ce qui dans l'urine améliore les pigeons est bien le facteur B, car l'urine chauffée une heure à 130° ou traitée par le charbon animal perd son activité. D'ailleurs, l'urine de

chien qui contient plus de vitamine B que celle de l'homme n'agit plus sur l'avitaminose du pigeon lorsque le chien est lui-même privé de la vitamine B.

Il se dégage de ces faits que l'organisme élimine le surplus de vitamines qu'on lui offre, par l'urine, par certaines glandes digestives, peut-être par toutes les glandes à sécrétion externe. Un fait est certain, c'est qu'elles sont éliminées par la glande mammaire.

Quant à la vitamine C, on ne la retrouve pas dans l'urine des cobayes normaux (Van der Walle). Le problème se pose de savoir dans le cas où on ne la retrouverait pas dans les sécrétions glandulaires, en dehors des périodes de lactation, si elle n'est pas détruite ou transformée dans l'organisme.

La vitamine A n'a pas encore été étudiée au point de vue qui nous occupe, sauf en ce qui concerne la sécrétion lactée.

Nous étudierons dans un autre chapitre une question connexe à celle-ci, celle de la réserve de l'organisme en vitamines.

CHAPITRE V

PATHOGÉNIE DE L'AVITAMINOSE

Au cours des diverses avitaminoses, on observe des symptômes, des lésions et des troubles fonctionnels que nous avons étudiés au cours des chapitres précédents. On a vu qu'ils sont très différents lorsque l'on considère soit les différentes avitaminoses, soit les différentes périodes d'une avitaminose donnée.

Nous avons cherché à résoudre le problème de savoir par quel mécanisme ces divers troubles sont produits.

Jusqu'ici, on n'a guère étudié les modifications anatomo ou physiopathologiques chez les animaux avitaminés qu'à la dernière période, souvent même lorsque ceux-ci sont mourants ou après la mort.

Mais cette étude ne peut nous éclairer, tout au plus, et en réalité d'une façon très imparfaite, que sur les phénomènes observés à ce moment et sur les causes de la mort. Elle ne peut en aucune façon nous expliquer ni les troubles ni les lésions constatées *au cours* de l'avitaminose.

Il y a bien quelques rares auteurs qui ont étudié un point de physiologie ou d'anatomopathologie chez un animal donné au cours de l'avitaminose, mais aucun

ne semble attacher l'importance qu'elle mérite à la période à laquelle l'examen a été fait.

Il en résulte que l'on n'a pas suffisamment mis en relief le rapport étroit qui existe entre le trouble présenté par l'animal et les constatations pathologiques faites à des périodes différentes de l'avitaminose.

Comme nous l'avons dit, le plus souvent les auteurs n'indiquent pas du tout ou d'une façon vague le moment précis auquel la constatation a été faite. Ils semblent supposer *a priori* que le trouble pathologique doit être le même pendant toute l'avitaminose et qu'il ne doit y avoir que des différences de degré aux différents moments de la maladie.

Or, comme nous allons le voir, il n'en est rien, et la notion de l'existence de diverses périodes est capitale pour la compréhension des troubles observés au cours de l'avitaminose. Suivant le moment considéré, les variations fonctionnelles peuvent passer d'un extrême à l'autre. A certaines périodes, il peut y avoir hypertonie d'une partie du système nerveux autonome, hypertrophie d'une glande, hypersécrétion; dans une autre période ce sera exactement l'inverse. Comme dans tout phénomène pathologique, l'organisme lutte en mettant successivement en jeu des mécanismes de défense qui peuvent être très différents et parfois opposés en apparence.

Etant donnés les symptômes si différents présentés par un même animal à des diverses périodes de l'avitaminose (états d'excitation suivis d'états de dépression,

améliorations passagères à certains moments, chute de poids et apparition de certains symptômes, à date à peu près fixe, etc.), on peut se demander si, dans une certaine mesure, il ne serait pas possible de les expliquer par les modifications sécrétoires de certaines glandes à sécrétion interne dont la connaissance donnerait elle-même à son tour une première idée sur les variations de l'équilibre nerveux des systèmes de la vie organo-végétative.

Nous avons cherché à connaître en somme les variations fonctionnelles du système neuro-glandulaire de la vie organo-végétative. Nous avons choisi l'étude des variations anatomiques des organes — en portant surtout notre attention sur les organes glandulaires — parce que nous croyons que c'est le procédé le plus rapide pour avoir une idée d'ensemble.

Le degré de certitude qui peut être atteint est assez important, car les trois ordres de phénomènes suivants peuvent se contrôler mutuellement, à un moment déterminé : *a*) symptômes présentés par les animaux; *b*) état d'équilibre des systèmes autonomes; *c*) modifications pondérales des glandes à sécrétions internes et externes.

Nous avons réalisé cette étude et nos résultats ont dépassé nos espérances. Elle a projeté pour nous un jour nouveau sur l'interprétation des symptômes observés au cours des différentes avitaminoses. Elle seule nous a permis de nous reconnaître facilement dans le dédale des troubles observés, des faits rapportés, parfois paradoxaux et inexpliquables auparavant. Elle nous

a permis, enfin, de saisir le rapport précis qu'ont entre eux beaucoup de phénomènes constatés et d'apprécier l'importance qui doit être attribuée à chacun dans l'ensemble.

Une critique pourrait nous être adressée en ce qui concerne le rapport qui existe entre la modification pondérale d'une glande et sa modification fonctionnelle. Il est vrai par exemple que l'atrophie d'une glande ne traduit pas toujours une diminution fonctionnelle. Mais il n'est pas moins vrai qu'en général il en est réellement ainsi et que les exceptions ne font que confirmer la règle. En ce qui concerne l'hypertrophie, ces exceptions sont peut-être plus importantes, car un organe peut notamment s'œdématier ou s'infiltrer de sang. Mais dans la pratique ces erreurs peuvent être dépistées déjà par l'examen macroscopique.

Mais pour toutes ces raisons il reste entendu — *a fortiori* — que les variations de poids des organes peuvent traduire tout au plus le sens de leurs variations fonctionnelles sans prétendre en aucune façon les mesurer. Cette mesure restera toujours dans le domaine de la physiologie.

Modifications pondérales des organes chez le pigeon au cours de l'avitaminose B et étude critique de leur interprétation.

Un lot de 36 pigeons dont les poids oscillaient autour de 295 grammes fut soumis au régime d'aliments purifiés dont nous avons parlé au chapitre III. Six pigeons

furent laissés comme témoins au même régime complété par l'ingestion de un gramme de levure de bière sèche par jour. Ils furent sacrifiés le sixième, dix-septième, vingt et unième, vingt-deuxième, vingt-septième et trentième jour. Les trente autres furent sacrifiés à raison de un par jour.

Nous avons établi le pourcentage d'augmentation ou de diminution de chaque organe par rapport à ce que cet organe devait peser au début de l'expérience, ceci calculé naturellement d'après la moyenne des poids des témoins. Si tous les animaux avaient eu le même poids initial, il aurait suffi de comparer les poids réels des organes des avitaminés et des témoins et de voir si les poids des organes des avitaminés restaient ou non dans les limites des variations individuelles observées chez les témoins.

Mais les animaux n'ayant pas le même poids initial, nous avons comme tous les auteurs été obligés de calculer le poids des organes par kilo d'animal. Ce calcul effectué avec les témoins nous a permis de connaître pour un animal d'un poids donné au début de l'expérience et sans le sacrifier, entre quelles limites de poids se trouvait un organe déterminé. Si chez un animal tué au cours de l'avitaminose on trouvait qu'un organe rapporté au kilo de poids initial de l'animal se trouvait compris entre les limites extrêmes des variations individuelles, nous avons conclu que l'organe n'avait pas changé de poids par rapport à son poids initial. S'il sortait des limites normales dans un sens ou dans l'autre,

nous avons conclu qu'il s'était atrophié ou qu'il s'était hypertrophié et nous avons calculé le pourcentage d'augmentation ou de diminution. Ce sont ces pourcentages que nous avons inscrits dans le graphique VII.

On verra dans ce graphique que tandis que certains organes ne varient pas de poids au cours de l'avitaminose, d'autres subissent des atrophies ou des hypertrophies plus ou moins importantes *suivant les périodes*. De l'étude des variations des organes qui, comme nous le verrons, concordent avec les différents symptômes et avec les modifications anatomiques et fonctionnelles, il s'est dégagé qu'il convient de considérer dans l'avitaminose B du pigeon quatre périodes. Nous les appellerons pour la commodité de l'exposition Période d'incubation, et Périodes A, B et C.

Période d'incubation

(Du premier au neuvième jour environ)

Pendant les neuf premiers jours l'animal ne perd pas de poids, ne présente aucun symptôme clinique et cependant on constate que pendant cette période le thymus, la surrénale, la thyroïde, la rate et moins le foie et le testicule subissent une atrophie passagère qui atteint son maximum entre le sixième et le neuvième jour. Il est possible que ces organes cèdent à l'organisme quelque principe qui ne serait pas la vitamine B, car ces organes, sauf le foie, en sont très pauvres.

Le pancréas subit par contre une hypertrophie assez

marquée. Il s'agit peut-être d'une réaction de défense de l'organisme qui, par une hydrolyse digestive plus parfaite, cherche à libérer aussi complètement que possible la faible quantité de facteur B qui peut se trouver dans les aliments.

Période A

(Dixième au quatorzième jour environ)

Biondo a montré que chez les pigeons nourris avec du riz poli, il y a le huitième jour — ce qui correspond au dixième jour avec notre régime — une diminution assez brusque de la résistance à l'infection.

Or, nous avons constaté qu'à ce moment, comme dans beaucoup de maladies infectieuses, il y a chez nos animaux hypertrophie de la thyroïde et de la rate et atrophie de la surrénale. En ce qui concerne la thyroïde, Garibaldi a dernièrement fait ressortir expérimentalement l'influence favorable de la diminution de la sécrétion thyroïdienne sur la résistance à l'infection. Il semble probable que l'exagération de cette sécrétion puisse produire l'effet inverse.

Le thymus qui était atrophié à la période précédente augmente pendant celle-ci. Or, on sait que le thymus est une glande hypervagotonique.

D'autre part, Hoskins a montré qu'une des principales fonctions du thymus est la production de lymphocytes et a mis en relief le rôle de cette glande dans la résistance à l'infection.

De plus, il se produit à cette période une diminution des processus digestifs. Le pancréas commence à s'atrophier. Cette atrophie doit bien correspondre à une diminution de la sécrétion. On sait en effet que la thyroïde maintient l'activité du pancréas à un taux normal, tandis que l'exagération de son activité peut diminuer la sécrétion pancréatique (Hirotoshi). Or, la thyroïde subit à ce moment une hypertrophie relativement considérable. Nous verrons d'ailleurs que pendant la période C des phénomènes inverses se produiront.

La sécrétion gastrique est aussi troublée à cette période, et il y a disparition de la pepsine du suc gastrique (Danysz, Michel et Koskowski).

Tous ces résultats convergent pour prouver que les animaux traversent pendant la période A une véritable crise toxique. Cette crise a, selon toute probabilité, pour causes pathogéniques primordiales une perte relative de l'immunité et un arrêt des processus digestifs, et doit être produite par la résorption d'antigènes intestinaux soit toxiques, soit bactériens, ou les deux à la fois.

De plus, tout concorde pour prouver que, comme dans beaucoup de maladies infectieuses, il y a à cette période hypotonie du sympathique et hypertonie du parasympathique.

Jusqu'à présent, on n'avait pas pu expliquer pourquoi certains animaux meurent entre le dixième et le quinzième jour. En connaissant les faits que nous venons d'exposer, l'explication se trouve singulièrement facilitée.

Nous signalerons enfin la concordance qu'il y a entre l'augmentation notable de volume de la rate à cette période et la pauvreté du sang en hématies.

Eddy a montré que l'injection d'extrait splénique produit une hémolyse marquée (celle des autres organes restant sans action). Bolt a montré que la rate diminue la résistance osmotique des globules rouges qui la traversent et qu'elle modifie à leur surface la proportion de cholestérine et de phosphatides.

Or, chez les pigeons avitaminés il y a de l'hypercholestérinémie (Kelleway); d'autre part, d'après les chiffres donnés par Weill, Arloing et Dufourt sur le nombre d'hématies de sang, nous avons remarqué, en prenant les moyennes, qu'elles passent de 4 millions par centimètre cube le premier jour à 2.945.000 le quinzième, et remontent à 3.596.000 le vingt et unième. Les auteurs n'ont pas effectué de numérations entre le dixième et le quinzième jour. Mais on voit que dans les environs du quinzième jour il y a un minimum sur lequel l'attention des auteurs n'a pas été attirée, mais qui pour nous prend une signification toute particulière. Le minimum du nombre d'hématies doit coïncider exactement avec le maximum d'hypertrophie de la rate. Il doit donc être atteint quelques jours avant. Nous voyons l'intérêt qu'il y a à préciser exactement le moment où les examens ont été faits et l'importance des examens en série.

Pendant la période A, la perte de poids commence; mais nous croyons qu'à cette période, il ne faut pas

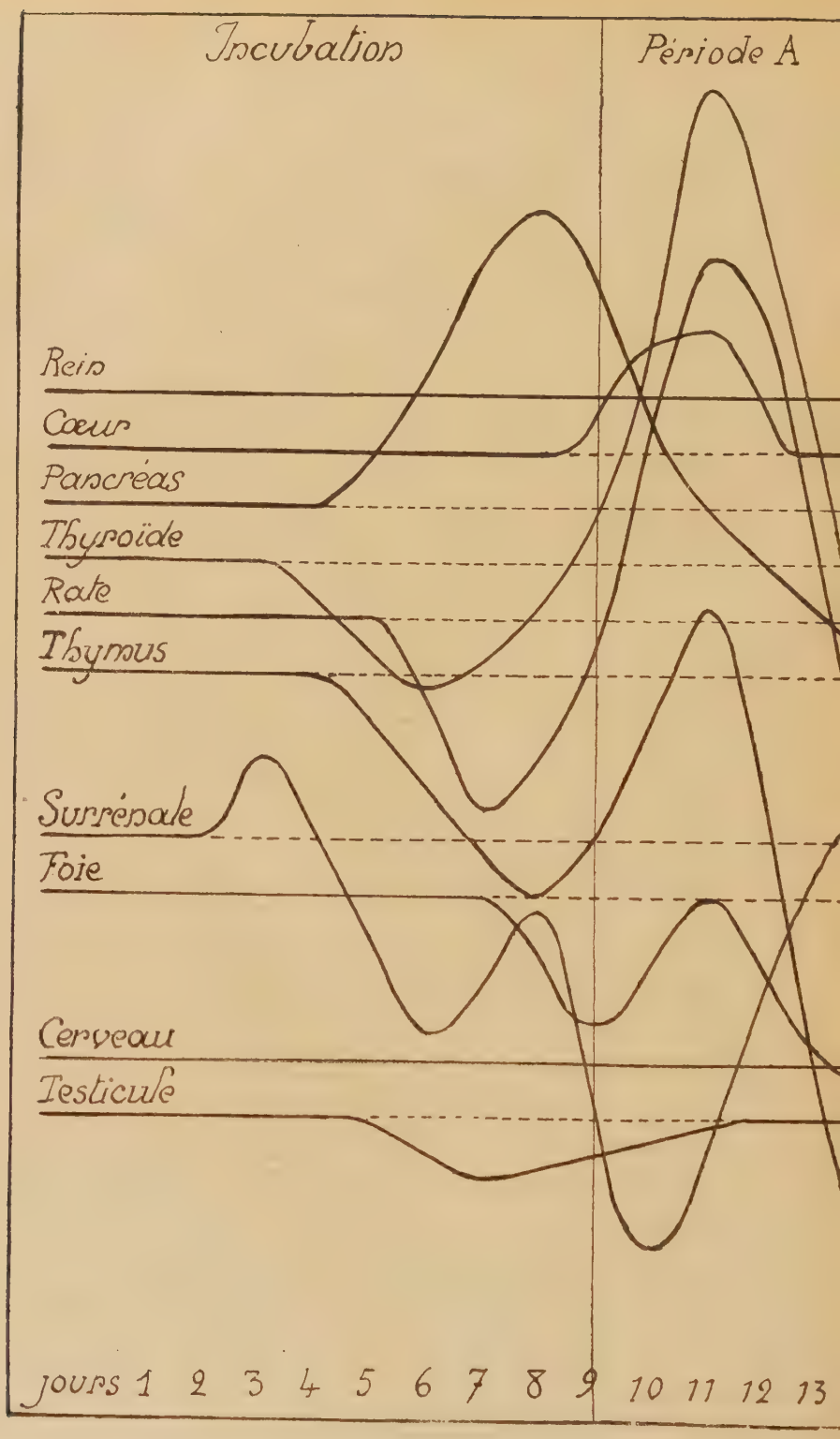
l'attribuer à l'avitaminose elle-même, mais surtout à la lutte de l'organisme contre l'infection et l'intoxication qu'elle a produites indirectement. Cette lutte est en réalité défavorable, car l'organisme ne fait que brûler davantage ses réserves. En particulier l'augmentation de la sécrétion thyroïdienne favorise la glycolyse et le métabolisme des hydrates de carbone (Kuriyama a montré que l'ingestion d'extraits thyroïdiens produit une diminution du contenu en glycogène du foie). Nous interprétons la diminution du métabolisme à ce moment comme une réaction de défense.

Période B

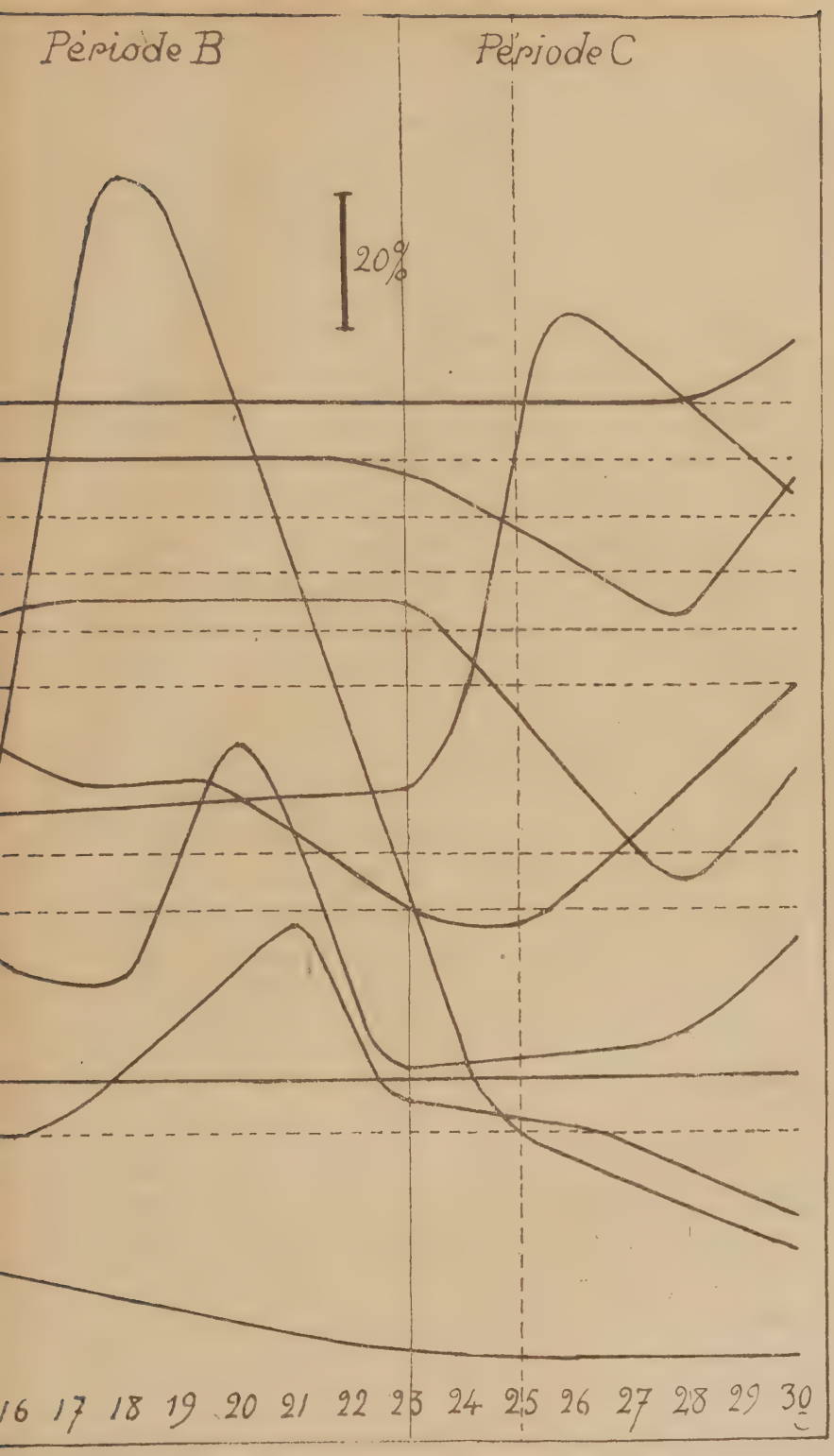
(Quinzième au vingt-deuxième jour environ)

Si l'animal résiste à la crise toxi-infectieuse dont nous venons de parler — ce qui est la règle — nous entrons à partir du quinzième jour environ dans une phase de l'avitaminose qui diffère totalement de la précédente. Tout concorde dans celle-ci pour prouver que l'équilibre du système nerveux organo-végétatif est renversé, qu'il y a hypoparasympathicotonie et hypersympathicotonie.

La surrénale qui était atrophiée passe au-dessus de la normale, la thyroïde qui était hypertrophiée oscille près de la normale mais reste légèrement atrophiée. Le pancréas accentue sa chute assez régulièrement, le thymus qui commençait sa chute assez brusque à la fin de la période précédente ne fait que l'accentuer pendant celle-


Incubation
Période A
Rein
Cœur
Pancréas
Thyroïde
Rate
Thymus
Surrénale
Foie
Cerveau
Testicule
jours 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

Gr


Période B
Période C
20%
16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

ci. Mais le phénomène le plus inattendu est sans doute l'hypertrophie des testicules qui se produit à ce moment.

Nous allons voir si l'ensemble de ces résultats dus à mes propres expériences peuvent nous aider à comprendre les symptômes présentés par les animaux.

D'abord le pancréas : il s'atrophie (et passera par un minimum vers le début de la période suivante). Or, nous savons : 1° qu'il y a à cette période de l'avitaminose de l'hyperglycémie (Funk et Schonborn); 2° qu'il y a chez les pigeons un trouble tissulaire du métabolisme des hydrates de carbone (Magne et Simonnet); 3° que le quotient respiratoire diminue (il remontera d'ailleurs dans la période suivante) (Anderson et Kulp, Caridroit); 4° que les oxydations diminuent; 5° qu'il y a des fermentations intestinales acides par mauvaise digestion des hydrates de carbone; 6° que le sang a une diminution marquée du pouvoir de neutraliser les acides (Kato, Shizume et Kitasato).

De tous ces faits concordant avec celui de l'atrophie importante du pancréas à cette période, nous croyons pouvoir conclure qu'ils sont produits par l'insuffisance pancréatique entraînant la diminution des ferments glycolytiques, diminution de la glycolyse, d'où impossibilité d'oxydation des corps acétoniques qui s'accumulent dans les tissus. Ces produits acidogènes agissent sur les centres sympathiques bulbaires et ceci nous explique en particulier le ralentissement de la respiration à cette période.

Pendant celle-ci et la suivante il y a hypertonie du

sympathique qui est le système catabolique de la vie végétative, hyperfonctionnement des glandes qu'il commande (chromaffines et sexuelles en particulier), et il y a hypotonie du parasympathique, système anabolique et de ses glandes annexes (thymus, pancréas). Nous comprenons ainsi la perte de poids, la diminution des oxydations.

L'acidose et les fermentations intestinales nous expliquent les vomissements et la diarrhée.

En ce qui concerne l'hypertrophie du testicule, elle doit être en rapport avec l'atrophie brusque du thymus (Leupold). D'autre part, on connaît en clinique l'augmentation de l'activité génitale chez l'homme après les maladies infectieuses et dans les cachexies (cachexie tuberculeuse par exemple). On pourrait dire d'une façon imagée que tout se passe comme si l'organisme sentant sa fin prochaine réagissait pour assurer la conservation de l'espèce.

L'hypersécrétion d'adrénaline — démontrée par Mac Carrison — est, à notre avis, une réaction utile en un sens, car elle tend à produire une diminution du rayonnement de chaleur par la vaso-constriction périphérique qu'elle produit (Herring); d'autre part, elle est néfaste, car elle augmente l'hyperglycémie (Kuriyama).

Période C

(Vingt-troisième au trentième jour environ)

Il faudrait en réalité la diviser en deux phases, la période des paralysies du vingt-troisième au vingt-cinquième, et celle où apparaisent les troubles cérébelleux, à partir du vingt-cinquième.

A cette période, l'hypotonie du parasympathique devient plus intense, la paralysie de tout le tube digestif est presque totale, ce qui explique les invaginations intestinales. Le pancréas arrive à son atrophie maxima. L'acidose atteint à ce moment son maximum et la diminution de l'alcalinité du système nerveux en général, mais surtout au niveau des nerfs périphériques, devient intense. Kato Shizume et Kitasato ont montré en effet que la concentration des ions hydrogène est à ce moment cinq à dix fois supérieure à la normale au niveau des sciatiques, un peu moins dans la moelle. La conduction nerveuse se trouve atteinte, car : 1° le temps de réaction et la durée de la contraction musculaire est prolongée; 2° plus est longue la partie du nerf traversée par l'excitation, plus petite est la contraction. Il serait intéressant d'étudier ces modifications de l'excitabilité au moyen de la chronaxie. Jusqu'ici le temps nous a manqué pour réaliser ces recherches.

Ceci pourrait expliquer les paralysies. Les crises spasmodiques seraient dues aux lésions au niveau du système nerveux, lésions dont nous avons parlé.

Nos courbes montrent que la surrénale subit une hypertrophie relativement rapide suivie d'une diminution à partir du vingt-sixième jour.

Ceci s'explique pour nous simplement. En effet, l'hypotonie du parasympathique, manifeste pendant la période B, devient aiguë pendant celle-ci; nos animaux présentent vers le vingt-troisième jour la paralysie du jabot et du tube digestif qui a été observée par tous les auteurs. Les glandes digestives, le pancréas en particulier atteignent une atrophie marquée et les sécrétions sont réduites au minimum. On sait d'ailleurs que l'hypertonie du sympathique produit la diminution de la sécrétion pancréatique (expériences d'Anrep par excitation des splanchiques). La conséquence de tous ces troubles est évidemment l'inanition presque totale à ce moment.

Or, Vincent et Hollenberg ont montré qu'il y a dans l'inanition deux phases principales : pendant la première il y a hyperactivité de la surrénale et augmentation de la sécrétion d'adrénaline, pendant la deuxième c'est l'inverse. Nous avons donc toutes raisons pour croire que ce qui donne son allure à la courbe des surrénales c'est l'inanition.

Si l'inanition est défavorable dans les deux ou trois premiers jours, car elle augmente la sécrétion d'adrénaline, ce qui augmente l'hyperglycémie (Kuriyamá), elle a un effet des plus heureux dans la deuxième période où l'effet inverse est produit. L'hyperglycémie se trouve alors diminuée non seulement par ce mécanisme, mais

encore par la diminution de la sécrétion thyroïdienne (la thyroïde prend le type colloïde à la fin de l'avitaminose); dans l'inanition elle s'hypertrophie, mais ne contient plus de sécrétion colloïde (Vincent et Hollenberg). Or, nous connaissons l'influence de la thyroïde sur le fonctionnement du pancréas (Hirotoshi). Comme on le voit d'ailleurs sur nos courbes, l'atrophie de la thyroïde est en rapport avec l'hypertrophie pancréatique (1). Enfin, il y a à la deuxième période de l'inanition un nombre double d'îlots de Langerhans chez les pigeons inanitiés (Laguesse). Ceci expliquerait pourquoi, au moment de la mort, le nombre de ces îlots a été trouvé normal dans l'avitaminose.

D'après toutes ces données, il est possible de prévoir qu'à cette période de l'avitaminose il doit y avoir amélioration de la glycolyse, diminution de l'hyperglycémie et de l'acidose, amélioration du quotient respiratoire. C'est ce qui a été trouvé déjà en ce qui concerne ce dernier point, et les faits paradoxaux rapportés par Caridroit, Anderson et Kulp (abaissement du quotient respiratoire jusqu'à l'apparition des paralysies et son rapprochement de la normale ensuite), ne le sont plus pour nous et trouvent leur explication.

Au moment de la mort, chez les pigeons certains organes ont été trouvés œdématiés (intestin, cœur, pou-

1. Ces résultats nous ont fait penser que si le jeune améliore l'acidose du diabétique, ceci ne doit pas être dû surtout comme on l'admet classiquement à la suppression de l'apport de substances cétogènes mais aux effets de l'inanition sur le fonctionnement des surrénales, de la thyroïde et du pancréas.

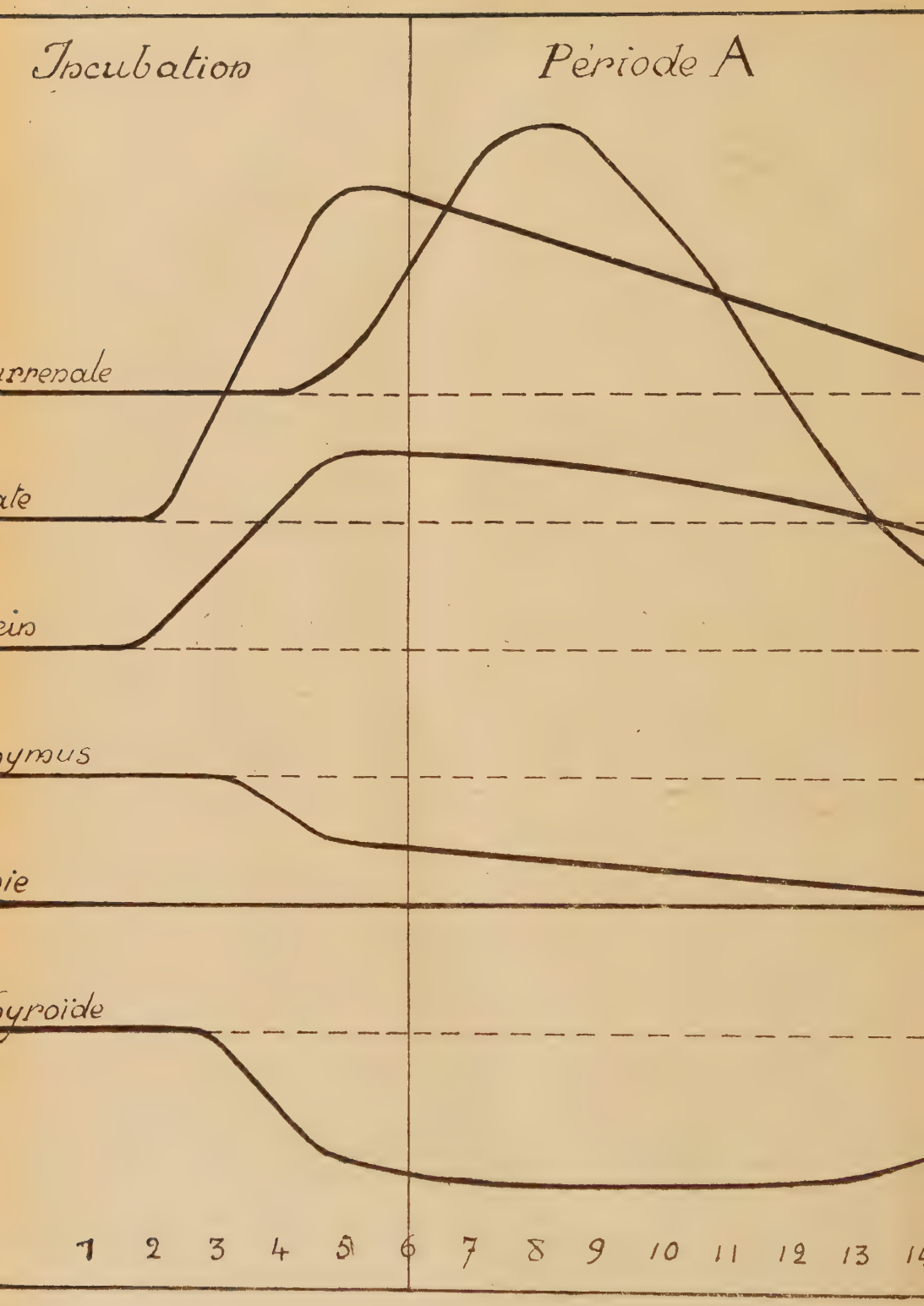
mons, rein, muscles, peau) par Mlle Krause qui a dosé leur contenu en eau. Ceci nous explique l'augmentation de poids du cœur et du rein que nous avons trouvé à la fin. Mais Mlle Krause a obtenu des résultats analogues chez les inanitiés. Il est donc bien difficile, par ces expériences, d'assigner à cet œdème une pathogénie bien définie (1).

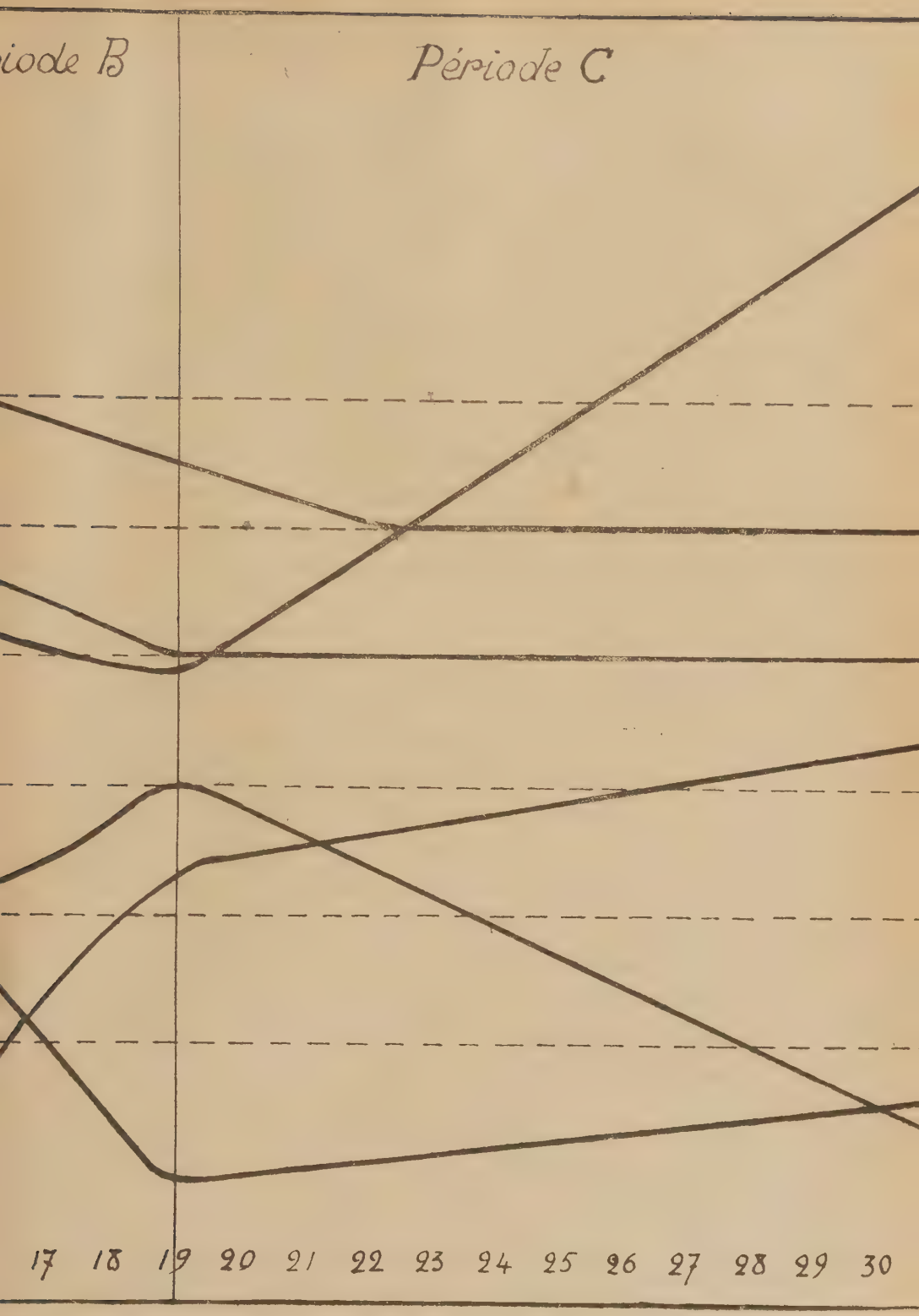
Quant aux variations de poids du cœur, on remarquera qu'elles sont en rapport avec les variations de la thyroïde. Au début de la période A. il s'hypertrophie au moment où la thyroïde entre en hyperfonctionnement. Dans la période C c'est l'inverse, et ceci rappelle les phénomènes d'asystolie qui sont une des causes terminales de la mort des basedowiens.

Modifications pondérales des organes chez les cobayes au cours du scorbut et étude critique de leur interprétation.

Nous avons repris l'étude du scorbut par la même méthode que nous avons suivie pour le béribéri. Quoique nous n'ayons pas pu effectuer l'expérience avec un nombre suffisant d'animaux (nous estimons qu'il faudrait employer un minimum de 90 animaux pour chaque expérience pour atteindre une précision intéressante), nous allons exposer nos résultats qui donnent

1. Mc Carrison est arrivé à la conclusion qu'il y a deux facteurs qui interviennent dans la genèse de l'œdème. L'un d'eux est l'augmentation de l'adrénaline dans les tissus.


Incubation
Période A
rrenale
ate
eis
ymus
ie
yroïde
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
Echelle : 20 o/o



III.

cependant déjà une première indication grossière, approchée mais certaine sur le sens des phénomènes.

Nous avons employé un lot de 10 cobayes dont les poids initiaux oscillaient entre 473 et 672 grammes et dont quatre servaient de témoins. Ils furent tous soumis au régime à base de farine de haricots dont nous avons parlé. Les témoins recevaient 3 centimètres cubes de jus de citron par jour.

Comme pour les pigeons, les cobayes furent sacrifiés les uns après les autres au cours de l'avitaminose, leurs organes pesés et le pourcentage d'augmentation ou de diminution de poids par rapport à leur poids primitif (calculés d'après les témoins), furent inscrits dans le graphique VIII. Les résultats ont été très différents de ceux obtenus avec les pigeons. De notre étude, il s'est dégagé que, comme dans l'avitaminose B du pigeon, il est nécessaire de considérer dans le scorbut du cobaye quatre périodes. Nous les appellerons Période d'incubation, Période A, Période B et Période C.

Nous dirons tout de suite que tout concorde pour prouver que l'équilibre vaso-sympathique passe dans le scorbut par une période A d'hypovagotonie et hypersympathicotonie et par des périodes B et C où il y a hypervagotonie et hyposympathicotonie. Nous avons vu que chez les pigeons c'est exactement l'inverse qui se produit.

Période d'incubation

(Premier au sixième jour environ)

Pendant cette période les animaux semblent normaux et rien ne les distingue à première vue des témoins. Cependant déjà certains organes sont modifiés puisque le cinquième jour nous trouvons la rate et le rein hypertrophiés, le thymus et la thyroïde atrophiés.

Période A

(Sixième au quatorzième jour environ)

Les animaux présentent surtout deux symptômes, un état d'excitation souvent très net lorsqu'on cherche à les prendre et la polyurie signalée pour la première fois par Cohen. Or, nous constatons à cette période l'atrophie de la thyroïde et l'on sait que Cyon a montré que l'ablation de la thyroïde produit l'hypertonie du sympathique. D'ailleurs, la surrénale augmente à ce moment. Le thymus, glande hypervagotonique, s'atrophie.

C'est à cette période surtout que la résistance du cobaye à l'infection doit être augmentée, car l'excitation du sympathique produit une augmentation de la sécrétion d'anticorps. Enfin, la polyurie coïncide à peu près avec l'augmentation du poids du rein. Nous connaissons les travaux d'Ambard sur l'action du système végétatif sur l'excrétion des substances avec seuil, mais n'ayant jusqu'ici aucun renseignement sur la concen-

tration de ces substances dans le sang et dans l'urine des cobayes, nous ne pouvons actuellement tirer aucune conclusion à ce sujet (1).

Nous ne connaissons pas non plus l'hématologie du cobaye scorbutique. La rate étant augmentée de volume pendant les périodes A et B, il est possible qu'il y ait anémie concomitante.

Nous signalerons enfin que c'est vers la fin de cette période que se produit l'avortement chez les cobayes. Ce fait se trouve parfaitement expliqué, car il concorde d'une part avec l'état d'hypertonie du sympathique, d'autre part avec l'atrophie de la thyroïde. On sait que chez le porc par exemple l'ablation de la glande thyroïde provoque l'avortement.

Période B

(Quinzième au dix-neuvième jour environ)

C'est vers le dix-septième jour que l'état d'excitation des cobayes fait nettement place à de la dépression qui s'accentue progressivement. Les animaux restent à ce moment immobiles dans un coin de la cage. Ceci coïncide avec l'atrophie maxima des surrénales. Nous entrons dans la phase d'hyposympathicotonie qui durera jusqu'à la fin. Les animaux ont de la diarrhée qui ne

1. Nous savons en ce qui concerne l'urée que pendant la période C les cobayes scorbutiques ont dans le sang, le foie, le cœur, le poumon, le rein et les muscles jusqu'à cinq et sept fois plus d'urée que chez les normaux. Lewis et Karr expliquent ce fait par une diminution fonctionnelle du rein.

peut certainement pas être mise sur le compte de l'infection ou des fermentations intestinales. Ils continuent à augmenter de poids pendant cette période, leur digestion ne semble pas très troublée, le nombre de bactéries intestinales est bien au-dessous de la normale. Cette diarrhée est due surtout à l'hyperparasympathicotonie (qui exagère le péristaltisme intestinal) jointe à l'hyposympathicotonie (qui relâche les sphincters). D'ailleurs, les animaux ont de la boulimie et c'est pendant cette période que les ingesta atteignent leur maximum.

Période C

(A partir du dix-neuvième jour environ)

Aux symptômes de la période précédente s'ajoutent les hémorragies multiples et l'amaigrissement.

De plus, un symptôme fréquent pendant cette période — et qui peut être observé aussi pendant la précédente — est l'érection de la verge. Ce symptôme dépend de l'inhibition du sympathique lombaire et de l'excitation du parasympathique pelvien. En même temps, le testicule s'atrophie.

Or, on sait que cette érection et cette atrophie testiculaire peuvent être produites chez le cobaye (Takahashi), ou chez le chien (Marconi), par extirpation, soit du sympathique lombaire, soit du ganglion mésentérique inférieur. Le manque d'action du sympathique laisse alors prédominer le parasympathique qui provoque la

réplétion des tissus érectiles des organes génitaux externes et inhibe le muscle rétracteur du pénis.

Les symptômes d'hypervagotonie surtout pelvienne ne font qu'augmenter au cours de cette période. L'appétit reste bon, mais la diarrhée augmente. L'intestin se vide trop rapidement par augmentation du péristaltisme et relâchement des sphincters. La traversée digestive se trouvant accélérée, ceci explique que les animaux perdent rapidement du poids malgré l'ingestion à peu près suffisante d'aliments.

On voit que cette méthode d'étude de l'avitaminose est susceptible d'ouvrir des horizons nouveaux sur le mécanisme de la production des troubles observés. Nous allons, dans ce qui va suivre, donner des explications supplémentaires sur quelques points que nous étudierons plus en détail.

Pouvons-nous, en tenant compte des faits rapportés et de ceux qui ont été mis en lumière jusqu'à ce jour, pénétrer un peu plus dans le problème du rôle général des vitamines dans la nutrition ? C'est ce que nous allons examiner maintenant.

Etude critique des hypothèses sur le rôle et le mode d'action des vitamines

Avant d'entreprendre cette étude, il y a intérêt à préciser deux points : 1° conditions d'utilisation des vitamines ; 2° notion de la quantité de vitamines nécessaire à l'organisme.

1° *Nécessité de la mise en liberté des vitamines*

Pour faire comprendre les conclusions auxquelles nous sommes arrivés par la critique de certains résultats en apparence sans lien et disparates, rapportés par les auteurs, nous devons commencer par citer une expérience de Seidell que nous considérons comme capitale.

Cet auteur a constaté que 0,5 centimètre cube par jour de l'autolysat clair de levure des brasseurs suffit aux pigeons pour qu'ils restent en parfaite santé au bout de trois mois, tandis qu'une quantité de la *même levure non autolysée* correspondante à 1 centimètre cube de l'autolysat n'apporte pas à la ration une quantité suffisante de vitamine B. De même, 0,25 gramme de levure autolysée séchée, tous les deux jours suffit pour maintenir les pigeons en bonne santé. Avec la même quantité de levure non autolysée les animaux meurent.

Or, nous expliquons ces faits de la manière suivante : le processus d'autolyse n'est qu'une digestion du protoplasme de la levure par ses propres diastases et c'est une digestion comme on sait très parfaite; il y a dégradation des molécules constituantes du protoplasme et du noyau. Cette dégradation est plus parfaite et poussée plus loin par les diastases autolytiques que par les ferments digestifs des animaux. Ceci nous explique que les vitamines contenues dans les cellules de la levure intimement unies avec les molécules protoplasmiques aient pu être mieux libérées dans un cas que dans l'autre.

Nous ne connaissons que des faits qui confirment cette hypothèse et comme nous le verrons par la suite nous en connaissons beaucoup d'autres qu'elle explique.

Wollmann et Vagliano ont signalé que chez le rat privé des vitamines B, les extraits de levure n'agissent pas par voie parentérale, tandis qu'ils agissent par voie digestive. Ceci s'expliquerait très bien, car par cette voie les produits vitaminiques doivent subir l'action des diastases intestinales et hépatiques. Les vitamines sont ensuite suffisamment libérées des complexus organiques ou autres où elles se trouvaient et sont prêtes à être utilisées par les cellules.

Messerli a signalé que chez le pigeon les accidents béribériques sont accélérés lorsqu'on leur fait ingérer du charbon de sang. Celui-ci, qui est un adsorbant énergique de la vitamine B, entraînerait le peu de vitamine qui se trouve dans le riz poli sans que les ferments digestifs réussissent à la libérer.

Parmi les faits que cette hypothèse permet d'expliquer, nous pourrions signaler par exemple la guérison passagère des accidents béribériques ou du rachitisme par l'inanition (Theiler, Grein, Viljoen, etc.). L'inanition exagère l'autolyse des tissus (masses musculaires par exemple), qui libère ainsi les vitamines dont ils sont relativement riches même au moment de la mort. De même, on comprendrait la guérison passagère du béribéri par les injections intramusculaires d'eau distillée qui produit l'autolyse locale des tissus, etc.

2° *Notion de la quantité de vitamines nécessaires. Vitamines fixes et vitamines de fonctionnement*

Les vitamines entrent-elles dans la constitution des protoplasmas ? Nous le croyons.

Osborne et Mendel ont montré qu'il y a un rapport remarquable entre la quantité de vitamines du régime d'un animal et la taille qu'il peut atteindre avec ce régime. En étudiant les courbes publiées par ces auteurs, nous avons mis en évidence qu'avec 200 milligrammes de levure par jour les rats atteignent un poids de 300 grammes; avec 100 milligrammes ils arrivent à 280 grammes et n'augmentent plus de poids; avec 50 milligrammes ils arrivent à 200 grammes; avec 25 milligrammes ils se stabilisent à 150 grammes. Donc un poids déterminé de levure (50 à 60 milligrammes) permet la création d'un poids déterminé de tissus actifs (100 gr.). Cowgill aurait eu des résultats analogues avec des chiens.

D'autre part, même au moment de la mort des animaux avitaminés, la quantité de vitamines que possédaient les tissus avant l'expérience ne diminue que très peu. Par exemple, les muscles des pigeons mourants de béribéri contiennent assez de facteur B pour que, administrés à la dose de 1 gramme par jour, ils guérissent ou préviennent le béribéri chez d'autres pigeons (Findlay).

Nous avons vu que lors de l'avitaminose il y a con-

servation de la possibilité de fonctionnement des organes, que le système nerveux réagit aux excitations, que les glandes réagissent normalement aux excitations par la sécrétion de produits d'une activité normale, quantitativement et qualitativement. Ce qui manque c'est surtout le stimulus normal. On pourrait dire pour employer une expression banale que le système nerveux autonome et les glandes qu'il gouverne sont comme endormis dans des états d'équilibre anormaux.

Or, l'organisme a besoin d'un apport constant de vitamines pour son fonctionnement normal. C'est donc que ces vitamines sont détruites, transformées ou excrétées pendant ce fonctionnement. Il est évident que le fonctionnement normal « use » des vitamines. D'autre part, il est incapable d'employer entièrement celles qu'il contient. Il faut donc admettre qu'il y a une partie des vitamines que les cellules ne peuvent pas utiliser pour le fonctionnement et qui ne peuvent en être séparées qu'après la mort par désintégration moléculaire (autolyse, hydrolyse digestive, etc.). On pourrait les appeler *vitamines fixes*.

Il reste donc dans les cellules une certaine quantité de vitamines qui assurent le fonctionnement dans les conditions normales, vitamines libres jouant un rôle actif. On pourrait les appeler *vitamines de fonctionnement*. Mais ces vitamines ne doivent pas disparaître totalement au cours de l'avitaminose. Tout se passe en effet comme si lorsque l'apport de vitamines cesse, les vitamines de fonctionnement ne disparaissaient pas

au-dessous d'un certain taux. Au-dessous de ce taux, par un mécanisme de défense, il y aurait arrêt du stimulus normal. A ce moment le centre ou le nerf excités peuvent encore faire sécréter à la glande une sécrétion normale, et ceci pendant toute la durée de l'avitaminose. Ce travail physiologique doit dans notre hypothèse dépenser en quelque sorte le capital cellulaire en vitamines de fonctionnement.

Les vitamines entrent-elles dans la constitution du noyau, du protoplasma, des diastases cellulaires ? Aucun fait précis n'a été rapporté qui permette à notre avis de faire une hypothèse à ce sujet. Se basant sur le fait que les oxydations sont diminuées chez les animaux privés de facteur B, Wyss, Abderhalden ont suggéré qu'elles doivent fournir la base structurale des oxydases des tissus. Violle pense que les vitamines seraient des composés mixtes de substances albuminoïdes et minérales et qu'elles agiraient par leur nature minérale.

Hypothèses sur le mode d'action des vitamines

1° Nous citerons pour mémoire la théorie toxique d'Eijkman qui assignait aux vitamines le rôle de contrepoison vis-à-vis des substances toxiques contenues dans le riz poli.

2° Weill et Mouriquand, Walsche, Seidell assignent aux vitamines le rôle de ferments. Funk, Schæffer ont combattu, nous croyons avec raison, cette hypothèse. Le premier de ces auteurs a fait remarquer que les vita-

mines sont détruites progressivement par la chaleur, le degré de destruction étant fonction en quelque sorte de la température atteinte, tandis que les diastases sont détruites d'une façon plutôt brusque à une température donnée. D'autre part, les vitamines seraient des ferments qui n'auraient pas d'action *in vitro*. De plus, nous croyons qu'on n'est nullement en droit de conclure parce que les extraits vitaminés accélèrent la fermentation alcoolique (Frænkel et Hager, Frænkel et Scharf), que les vitamines sont ou agissent comme des ferments.

3° On a émis l'hypothèse que les vitamines agiraient sur les ferments organiques à la façon des catalyseurs (Hopkins, Schaffer). Cette hypothèse n'est pas admissible. En effet, il faudrait admettre que ce sont des catalyseurs qui seraient détruits par l'organisme et dont l'action serait proportionnelle à la quantité donnée, comme nous l'avons vu (expériences d'Osborne et Mendel). Or, par définition, ce ne sont pas là les caractères des catalyseurs. D'autre part, Neuberg cité par Frænkel et Hager a montré que les actions catalytiques ne se manifestent qu'au début de la fermentation, tandis que les vitamines agissent jusqu'à la fin.

Damianovich, Villaroel ont trouvé contrairement à Dutcher et Collatz que les extraits de levure, de pancréas, de testicule, ont une action favorable sur l'activité de la catalase extraite du foie (*in vitro*), des lipases du sang et des graines de ricin, et sur le pouvoir amylolytique de la takadiastase et de l'amylase. Mais on n'est

pas en droit avec des expériences de cette sorte de conclure que ce qui agit dans les extraits est bien la vitamine, ni que *in vivo* les vitamines agissent comme des co-ferments.

4° Lumière considère les vitamines comme des alcaloïdes. Ceci nous semble inadmissible, parce que les vitamines ramènent l'animal à l'état normal, quelle que soit la période de l'avitaminose envisagée; or, nous avons vu qu'aux différentes périodes les états de « tonie » des systèmes autonomes peuvent être exactement opposés. Il faudrait donc attribuer aux vitamines une action pharmacodynamique exactement opposée suivant les périodes différentes et les alcaloïdes agissent toujours dans le même sens. D'ailleurs, elles n'agissent pas à la façon des alcaloïdes (ni chez les chiens normaux ni chez les béribériques) sur les sécrétions pancréatique, biliaire ou salivaire lorsqu'elles sont injectées par la veine faciale (Cowgill et Mendel).

5° Voegtlin et Myers, Abderhalden, Lumière, Uhlman ont soutenu que les vitamines sont des hormones ou agissent comme telles (substances stimulantes normales). Cette hypothèse est en désaccord avec les faits. Nous avons vu en effet qu'elles n'excitent pas la sécrétion glandulaire comme la sécrétine (Cowgill, Jansen). D'autre part (Anrep et Drummond), le pancréas des chats avitaminés en facteur B répond normalement à la sécrétine, et la muqueuse intestinale contient une sécrétine normale.

6° Mc Carrison a émis l'hypothèse de l'action des vitamines sur la nutrition des noyaux et a proposé le nom de « nucléoplastes » (qui nourrissent le noyau) pour ces substances. Les troubles de la nutrition des noyaux généralisés, l'ont conduit à mettre sur le même pied pour expliquer les troubles de l'avitaminose, l'inanition chronique, les troubles digestifs et de l'assimilation, les désordres des glandes endocrines, la mauvaise nutrition du système nerveux. Portier a émis aussi l'hypothèse que les troubles de l'avitaminose sont dus à un trouble de la nutrition des noyaux. Les vitamines imprégnant la substance nucléaire opéreraient ce qu'il a appelé la « fécondation nutritive ». De même Findlay croit que les troubles observés sont dus aux altérations des noyaux des cellules du système nerveux central. Nous reviendrons sur ce point.

A notre avis, cette hypothèse explique seulement une partie des phénomènes observés (dans l'avitaminose B surtout) et nous croyons qu'il y a tout intérêt à ne pas limiter les troubles de l'avitaminose à des altérations du noyau plutôt qu'à ceux du protoplasma et du noyau. La preuve n'a pas été faite que les altérations des noyaux ne sont pas une conséquence de la mauvaise nutrition des protoplasmas. Dans les avitaminoses A et C, les troubles du métabolisme nucléaire ne sont pas les plus marqués. Les troubles des noyaux ne sont à notre avis qu'un des phénomènes de l'avitaminose comme ils le sont d'autres maladies de la nutrition, et peuvent être produits par de tout autres moyens que le manque de

vitamines. Ils ne peuvent pas à eux seuls caractériser aucune avitaminose, même l'avitaminose B.

Hypothèse personnelle

Tout acte nutritif se traduit par les échanges osmotiques à travers les parois cellulaires, échanges dont les lois très complexes nous échapperont encore longtemps pour la plupart. Mais ces lois existent certainement et doivent régir les échanges entre le milieu cellulaire et le milieu ambiant. Ces deux milieux ont toujours une composition très différente; on peut dire d'un terme volontairement vague qu'ils ont des constitutions physico-chimiques différentes.

Ces deux milieux, chez les êtres vivants, sont dans un équilibre physico-chimique instable, mais dont les variations, dans les conditions normales, restent toujours comprises entre certaines limites. Toute altération de la nutrition se traduit par l'altération de cet équilibre (dont dépendent les échanges) en dehors des limites normales.

Prenons un exemple. Si nous donnons à un rat un régime complet à tous les points de vue, contenant les vitamines nécessaires, ayant la quantité optima de calcium mais pauvre en phosphore, l'animal présentera au bout d'un certain temps des lésions rachitiques. Si on augmente la proportion de Ca, les troubles ne seront que plus graves; si on la diminue de façon à ce que le rapport Ca/P ait une valeur comprise entre certaines

limites, l'animal n'aura pas de rachitisme. Si tout en donnant des quantités insuffisantes de Ca et de P le rapport entre ces deux substances reste convenable, il n'y aura pas de rachitisme.

Donc, le rachitisme ne se produit que si le rapport Ca/P n'a pas une valeur déterminée dans la ration.

Cette notion capitale toute récente indique que les cellules vivantes n'ont pas la faculté de choisir librement les éléments qui se trouvent dans le milieu où elles vivent. Elles ne sont capables d'assimiler un élément donné, même lorsqu'il est présent dans le milieu, qu'à la condition que, dans ce milieu, la proportion de tel ou tel autre élément soit comprise entre certaines limites. On prévoit même qu'il doit exister entre tous les éléments du milieu intérieur dans les conditions normales des rapports qui peuvent varier seulement dans une certaine mesure, qu'il doit exister pour l'ensemble un équilibre physico-chimique général qui ne doit pas être troublé en dehors de certaines limites, pour que les cellules puissent effectuer des échanges normaux.

Mais de certaines expériences réalisées ces dernières années une autre notion très importante se dégage, en ce qui concerne la nutrition générale et indirectement les vitamines. Plus la nutrition des cellules est normale, plus elles ont la faculté de vivre dans un milieu dont la constitution s'éloigne de l'équilibre physico-chimique optimum. Si par exemple un régime est bien équilibré mais contient peu de facteur A, il faudra que le rapport Ca/P soit très voisin de l'optimum pour que le rachi-

tisme ne se produise pas. Si on augmente la quantité de vitamine, le rapport peut s'écarter davantage de l'optimum sans que le rachitisme se produise. Si on en donne davantage, il faudra s'écarter beaucoup plus de l'optimum pour qu'il se produise.

Tout se passe donc comme si l'administration de la vitamine permettait une nutrition plus parfaite et nous entendons par là permettait aux cellules de choisir plus librement dans un milieu relativement inadéquat les éléments qui leur conviennent dans des proportions convenables.

D'après tout ceci, rien ne s'oppose *a priori* à ce qu'on puisse provoquer la même altération d'un phénomène nutritif de plusieurs façons. Nous croyons même — et nous en donnerons des exemples en ce qui concerne l'avitaminose — qu'il doit y avoir un nombre pour ainsi dire indéfini de moyens pour provoquer une altération de la nutrition d'un groupe cellulaire dans un sens déterminé. Mais à notre avis ces moyens se réduisent en somme à trois : *a*) Modifications du milieu cellulaire par manque d'une substance indispensable; *b*) Modifications de l'équilibre physico-chimique des substances dissoutes dans le milieu intérieur, substances qui peuvent se trouver en excès, mais dans des proportions incompatibles avec la possibilité de leur pénétration en quantité convenable dans l'intérieur de la cellule. Le jeu physiologique normal du mécanisme osmo-régulateur des membranes ne suffit plus. Comme conséquence l'équilibre physico-chimique du milieu cellulaire

se trouve finalement troublé; *c*) Modification directe de la paroi cellulaire altérant ses propriétés vitales osmotiques.

Or, pour nous, l'absence des vitamines, éléments indispensables, comme nous l'avons vu, d'une part à la construction, d'autre part au fonctionnement des cellules, est un moyen de modifier la nutrition qui rentre dans la première de ces catégories.

Dans l'avitaminose, d'après nos expériences, tout se passe comme si les cellules les plus sensibles au manque de vitamines, et celles qui réagissent les premières, étaient celles du système nerveux autonome et des glandes endocrines. Ce système neuro-endocrinien de la vie organo-végétative a sous sa dépendance la nutrition générale de l'organisme et les variations des organes jointes aux symptômes présentés par les animaux nous ont montré que son fonctionnement est très précocement altéré dans l'avitaminose. L'altération de son fonctionnement a pour cause secondaire celle des autres organes et c'est elle qui nous permet d'expliquer les troubles morbides et les lésions observées.

Mais si ces troubles et ces lésions ont vraiment pour cause les modifications fonctionnelles du système neuro-endocrinien, on doit pouvoir : 1° les reproduire d'une façon directe ou indirecte chez les animaux non avitaminés; 2° guérir ou améliorer passagèrement les troubles observés dans l'avitaminose par d'autres procédés que l'administration de vitamines. Et ceci en agissant directement sur ce système ou sur les phénomènes que

ces troubles fonctionnels entraînent. Le fonctionnement des organes ne se fera naturellement qu'en détruisant le capital cellulaire en vitamines de fonctionnement et ne pourra plus s'effectuer lorsque celles-ci seront épuisées. La mort s'en suivra donc fatalement.

Nous allons examiner successivement ces deux points.

1° *Reproduction des symptômes de l'avitaminose chez des animaux non avitaminés*

a) *Par lésions du système nerveux organo-végétatif.* — Il suffit chez le chat (Spadolini) de faire l'ablation du plexus mésentérique supérieur — ce qui permet des survies allant jusqu'à un mois — pour observer des symptômes analogues à ceux de l'avitaminose B surtout : abaissement de la température centrale, dyspnée, anorexie, diarrhée, parésie du train postérieur, perte des poils et dystrophies cutanées, congestion de l'intestin grêle et nécrose diffuse de la muqueuse, atrophie du pancréas, congestion du foie, œdème et congestion des ganglions mésentériques et de la rate, suivis de sclérose et atrophie, altération du parenchyme rénal, hémorragies interstitielles du poumon, du cœur, des muscles, hypertrophie des surrénales, atrophie de la thyroïde, chromatolyse dans les ganglions cœliaques et autres et dans les groupes antérieurs et latéraux de la moelle.

b) *Par modification des nerfs de la vie animale.* — En modifiant la concentration des ions hydrogène au niveau des nerfs périphériques, il a été possible de repro-

duire les lésions nerveuses microscopiques observées dans l'avitaminose B, les paralysies et les troubles de la propagation de l'influx nerveux (Kato, Shizume et Kitasato). De plus, les extraits vitaminiques guérissent la paralysie des nerfs produite par des changements de la concentration des ions hydrogène sans guérir celles qui ont été produites par des substances à action pharmacodynamique (uréthane, hydrate de chloral, etc.). Les auteurs cités pensent que l'absorption d'ions H+ est la cause directe de la paralysie dans le béribéri aviaire.

c) *Par ablation de certaines glandes à sécrétion interne.* — Chez les chiens privés de facteur B il se produit à la fin de la tétanie qu'on peut aussi produire par ablation des parathyroïdes (Steenbock, Jones et Hart).

d) *Par ingestion de glandes à sécrétion interne.* — L'ingestion de cortex surrénal produit chez les rats des lésions dégénératives du testicule avec arrêt de la spermatogénèse comme dans l'avitaminose B (Hewer). Mouriquand, Michel et Sanyas ont reproduit chez le cobaye par ingestion de thyroïde, des lésions ostéo-hémorragiques cliniquement et macroscopiquement identiques (sauf pour les hémorragies sous-périostées), à celles que l'on constate dans le scorbut.

e) *Par l'ingestion de substances toxiques.* — On peut reproduire certains symptômes du béribéri chez le pigeon par l'administration d'acide cyanhydrique (Hess, Hess et Messerli). Cette intoxication agirait en diminuant les oxydations cellulaires.

f) *Par action sur certains groupes de cellules.* — Au moyen des rayons X, Cramer Mottram et Drew ont reproduit l'atrophie du tissu lymphoïde et la lymphopénie chez le rat comme dans l'avitaminose B. Par l'action du radium, ils ont reproduit la thrombopénie avec diminution de la résistance à l'infection et anémie secondaire comme dans l'avitaminose A chez le même animal.

g) *Par modification de l'équilibre physico-chimique du milieu intérieur.* — Il est possible de produire comme dans l'avitaminose A une diminution de la résistance à l'infection en donnant aux rats un régime pauvre en certains sels (surtout en P). On produit ainsi une diminution de la production d'ambocepteurs et d'agglutinines (Zilva).

On peut reproduire l'hypertrophie de la rate avec anémie (comme dans l'avitaminose B) au moyen d'un régime insuffisant en Ca et riche en P, ou par un régime bien équilibré mais pauvre en fer (Happ).

On peut reproduire des zones hémorragiques de la moelle comme dans le scorbut par un régime pauvre en protéines.

Mc Collum a obtenu chez le rat une xérophtalmie analogue à celle que produit l'avitaminose A au moyen d'un régime contenant des sels en proportions inadéquates : beaucoup de Cl et de K, Na en quantité un eu supérieure à l'optimum Ca et P dans les proportions optima. Elle guérit seulement lorsque les sels sont donnés en proportions convenables.

Il a été possible de reproduire chez le canard (toujours avec un régime vitaminisé), les accidents nerveux du béribéri en lui donnant des albumines incomplètes (*in* Terroine et Barthelemy). On a obtenu des résultats analogues chez la poule avec un régime insuffisant et privé de protéines convenables (Reinhardt), avec un régime composé de riz entier (Grinjns, Gibson et Conception, Braddon et Cooper, Simonnet, Chamberlain, etc.). Les auteurs qui ont examiné les sciatiques ont trouvé une dégénérescence identique à celle qui se produit dans le béribéri.

Par l'inanition partielle ou totale, Chamberlain, Bloombergh et Kilbourne ont reproduit en 1911 les dégénérescences nerveuses et les troubles paralytiques chez les poules. L'inanition totale produit d'après ces auteurs dans cinq cas sur huit des lésions indiscutables, dans trois cas des paralysies nettes peu de temps avant la mort. Dans l'inanition prolongée par ingestion de petites quantités de riz entier, les paralysies et les dégénérescences des nerfs périphériques sont encore plus fréquentes. Lumière a en 1920 répété les mêmes expériences avec des pigeons et a constaté des paralysies et des troubles cérébelleux. Nous avons répété ses expériences avec du riz poli, du glucose et de la levure de bière. Nous en avons même fait d'autres en employant des graines autoclavées; mais si nous avons observé des paralysies indiscutables dans la moitié des cas, nous n'avons pas observé des crises convulsives avec

des troubles de l'équilibration comme dans l'avitaminose B.

Lumière a conclu de ses expériences que l'avitaminose n'est qu'un cas particulier de l'inanition. Cette question ne se pose même pas pour nous. Ce n'est là qu'un exemple de plus de la possibilité de produire un trouble, déterminé par l'emploi de moyens très différents. D'ailleurs, les paralysies sont loin d'être le trouble capital ou caractéristique de l'avitaminose B.

2° *Possibilité de guérison passagère des symptômes de l'avitaminose, ou de prolonger la survie des animaux avitaminés par d'autres moyens que l'administration de vitamines.*

a) *Par l'administration de substances dont la synthèse est troublée dans l'avitaminose.* — Dès 1912, Funk démontrait l'action favorable des purines et des dérivés pyrimidiques chez les pigeons béribériques pour atténuer les symptômes nerveux et prolonger la survie. Plus récemment, le même auteur a montré que l'ingestion d'acides nucléiques de thymus prolonge la survie de quinze jours.

b) *Par l'administration de substances agissant sur le système nerveux organo-végétatif.* — A la condition que ces substances soient administrées en moment opportun, elles doivent améliorer passagèrement les animaux. On sait par exemple que la pilocarpine améliore les pigeons au moment des accidents nerveux, c'est-à-

dire pendant la période C où il y a hypovagotonie. L'histamine qui empêche les accidents nerveux chez les rats et augmente la sécrétion gastrique chez les pigeons agit peut-être de cette façon (expériences de Boyenval et de Koskowski).

Récemment, Arloing et Dufourt ont publié des résultats qui à notre avis doivent être interprétés en tenant compte de l'existence de plusieurs périodes dans l'avitaminose. Ces auteurs ont injecté à des pigeons (recevant d'ailleurs une quantité insuffisante de riz poli par jour), de la pilocarpine ou de l'atropine depuis le début de l'expérience. Lorsque les doses ont été faibles, les pigeons sont morts en vingt jours en moyenne, tandis que les témoins sont morts en trente jours, environ. Lorsque les doses ont été doublées (deux pigeons) un pigeon recevant de l'atropine vécut vingt-cinq jours, un autre recevant de la pilocarpine vécut vingt-huit jours. Nous croyons que des expériences faites sous cette forme ne sont pas très démonstratives. En effet, un alcaloïde administré pendant toute la durée de l'avitaminose, même en admettant qu'il puisse prolonger une période déterminée, raccourcirait la période suivante et l'effet sur la durée totale pourrait être le même pour deux alcaloïdes à action opposée. Mais nous croyons *a priori* qu'aucun alcaloïde *administré d'une façon continue* n'est susceptible de prolonger la survie des animaux. En effet, supposons qu'on administre à des pigeons de la pilocarpine, journellement à partir du quatorzième jour, c'est-à-dire pendant les périodes B et C. La pilocarpine

agira favorablement sur le fonctionnement physiologique, ce qui aura pour résultat de permettre à l'organisme d'utiliser plus rapidement ses réserves en vitamines de fonctionnement et la mort ne pourra être que hâtée. D'autre part, si on donne de l'atropine, on ne fera qu'aggraver les troubles et le résultat sera encore une mort plus rapide. Par contre, la pilocarpine administrée à la période terminale, lorsque l'animal n'utilise plus spontanément les vitamines de fonctionnement qu'il possède, pourra lui permettre de les utiliser plus complètement et la survie pourra être prolongée de quelques jours.

c) *Par modification de l'équilibre physico-chimique du sang.* — Eijkman, van Hoogenhuyze et Derks, Jansen ont signalé le fait suivant : l'administration d'un mélange de KCl et NaCl aux pigeons béribériques les guérit passagèrement. De même, Pitz a montré que l'administration à des cobayés scorbutiques des sels qui agissent par leurs ions Ca et Cl prolonge la survie des animaux.

L'inanition, qui détermine une perte de P, Ca et Mg assez importante, provenant des os (J. Munk, Wollmann), guérit passagèrement les oiseaux béribériques et les lésions rachitiques chez le rat.

d) *Par injections d'eau distillée.* — Theiler puis Jansen ont trouvé que les injections d'eau distillée chez le pigeon privé de vitamine B font disparaître passagèrement les troubles. A notre avis, ces résultats s'expli-

quent surtout par la mise en liberté des vitamines des tissus (autolyse) au niveau de l'endroit injecté.

c) *Par ablation de certaines glandes à sécrétion externe.* — Chez le cobaye nous avons fait l'ablation du thymus avant de les mettre au régime scorbutigène. Le résultat a été que les animaux thymectomisés ont résisté plus longtemps que les témoins pourvus de leur thymus. La survie a été suivant les cas de un à douze jours. Le tableau suivant résume les résultats de cette expérience. Nous y avons placé les uns en face des autres les cobayes dont les poids étaient le plus comparables :

AVEC THYMUS		SANS THYMUS	
Poids initial (grammes	Survie (jours)	Poids initial (grammes)	Survie (jours)
140	11	160	13
184	20	206	26
186	25		
263	16	215	17
305	34	312	35
		320	46
372	36	350	38
		390	40

Ces résultats s'expliquent très probablement par le fait que le thymus étant une glande hypervagotonique ne peut faire qu'augmenter l'hypervagotonie qui se produit chez les animaux scorbutiques après le quatorzième jour pendant les périodes B et C.

Chez les animaux thymectomisés, l'atrophie testicu-

laire ne s'est pas produite comme cela est arrivé chez les témoins pourvus de leur thymus.

Nous voyons donc que les symptômes et les lésions de l'avitaminose peuvent être reproduits en dehors de cette affection et le seront d'autant mieux dans l'avenir qu'on connaîtra plus exactement le mécanisme des accidents.

D'autre part, nous pouvons résumer en une phrase l'hypothèse que nous avons émise et qui se trouve confirmée par les faits que nous venons de rapporter : *Les lésions et les troubles observés au cours de l'avitaminose traduisent avant tout et surtout des troubles fonctionnels du système neuro-endocrinien de la vie organo-végétative.*

Ce sont ces troubles fonctionnels qui, à leur tour, provoquent les troubles des glandes à sécrétion externe, de l'activité diastasique des tissus (oxydations, etc.). Le chimisme des organes se trouve altéré; il y a une série d'actions et de réactions dont l'analyse permettra de comprendre de mieux en mieux les phénomènes observés. Les connaissances actuelles permettent déjà de comprendre comme nous l'avons vu un certain nombre de ces phénomènes. Pour ne pas surcharger l'exposition et permettre de suivre l'idée principale, nous n'avons pas insisté sur certains points. Nous allons maintenant les exposer brièvement.

Quelques précisions sur le mécanisme de production des troubles de l'avitaminose

1° *Modification des oxydations*

Avitaminose B. — Nous avons vu que pendant cette avitaminose il y a diminution des oxydations et parallèlement de l'activité de la catalase des tissus. L'administration de la vitamine B est suivie rapidement d'une augmentation de l'activité catalasique des tissus. Or, cette action n'est pas due à une activation directe de la catalase par la vitamine (Dutcher et Collatz). Si la catalase est inactive, c'est donc pour d'autres raisons qu'il nous est impossible d'entrevoir aujourd'hui.

En effet, nous avons vu que les pigeons passent par une période A d'hypervagotonie pendant laquelle le pancréas est en hyperactivité. Or, Kennedy a montré que la sécrétion pancréatique a pour propriété d'augmenter la catalase du foie; cet organe élabore en quelque sorte une réserve de catalase aux dépens de celle du sang (la catalase du sang diminue parallèlement). D'autre part, Burnett a montré que la catalase sécrétée par le foie produit une augmentation du pouvoir catalasique dans les autres tissus et dans les muscles en particulier. Le foie aurait d'après cet auteur une véritable sécrétion interne qui régulariserait le pouvoir catalasique dans les tissus musculaires et par là les oxydations. Pendant la période d'hypervagotonie produisant l'hyperactivité pancréatique, la catalase du sang dimi-

nue et est mise en réserve dans le foie. La conséquence est la diminution des oxydations dans les tissus.

Pendant la période B, où il y a hypersympathicotonie légère, il se produit de l'hypoactivité pancréatique. En effet, le badigeonnage du pancréas avec de l'adrénaline produit l'inhibition de l'activité pancréatique (et si l'action est prolongée on peut arriver même à provoquer de la glycosurie); d'autre part, on tend à admettre aujourd'hui que c'est par excitation des centres sympathiques bulbaires qu'agit la piqûre du plancher du quatrième ventricule. L'hypoactivité pancréatique devenant aiguë au début de la période B au moment où l'activité des surrénales devient brusquement très intense, doit permettre à ce moment la mise en liberté d'une quantité importante de la catalase hépatique, ce qui expliquerait en partie l'augmentation des oxydations à ce moment. D'ailleurs, l'inanition à la fin ne peut que favoriser cette augmentation, car pendant une deuxième période de l'inanition, il y a augmentation de la consommation d'oxygène.

Avitaminose C. — Il nous semble que l'hypothèse de Findlay sur l'explication de la diminution des oxydations dans le scorbut est acceptable. Elle ne serait surtout qu'un effet secondaire indirect de la mauvaise hématose des tissus produite par les troubles circulatoires.

2° *Modifications des processus digestifs*

Avitaminose B. — Nous savons que c'est pendant les périodes B et C que les ingesta diminuent progressivement chez les pigeons. Chez le chien et d'autres animaux, le même phénomène se produit à partir d'un moment donné. D'autre part, nous savons que pendant ces périodes il y a hypovagotonie. Or les voies parasympathiques du vague sont, d'après les célèbres expériences de Pawlow, les agents de transmission de l'excitation psychique aux glandes gastriques. Par le même mécanisme et pendant les mêmes périodes, les glandes salivaires voient leur sécrétion arrêtée de même que la sécrétion pancréatique.

La sécrétion gastrique provoquée par le mécanisme axio-local parasympathique est diminuée dans l'avitaminose B. Le mécanisme nerveux local est aussi inhibé. Mais cependant les deux mécanismes répondent normalement aux substances qui agissent pharmacodynamiquement. Nous avons vu en effet que l'administration de pilocarpine, d'histamine, etc., d'une part; l'administration d'alcool, d'autre part, provoquent une sécrétion normale qualitativement et quantitativement (Danysz et Koskowski, Bickel, Miyadere).

Ce qui manque dans l'avitaminose est bien le stimulus normal. Mais les vitamines n'agissent pas comme des substances pharmacodynamiques, car injectées par la veine faciale elles ne produisent pas comme celles-ci, de

réponse sécrétoire du pancréas, du foie et des glandes salivaires.

Avitaminose C. — L'étude directe spéciale de la digestion chez le cobaye scorbutique n'a pas encore été faite, mais il est certain que les symptômes présentés pendant la vie ou l'examen à l'autopsie dont nous avons parlé, concordent avec l'état d'équilibre fonctionnel des systèmes autonomes aux différentes périodes.

3° *Mode d'action sur le système nerveux central. Mécanisme de production des troubles nerveux*

Nous ne croyons pas avec Findlay que la plupart des symptômes du béribéri sont dus à une paralysie fonctionnelle du système nerveux central, mais que la plupart des symptômes du béribéri, comme des autres avitaminoses, sont dus aux altérations fonctionnelles du système de la vie organo-végétative. Les paralysies du béribéri et les troubles du système nerveux central sont tardifs et secondaires à ceux du système autonome qui règle par l'intermédiaire de ses glandes annexes la nutrition de tous les tissus, y compris ceux du système nerveux central.

Les altérations du système nerveux central ne sont d'ailleurs qu'un des facteurs qui expliquent les symptômes paralytiques, mais ils ne suffisent pas à eux seuls pour les expliquer : il peut y avoir des altérations de ce système bien avant l'apparition des paralysies et inversement. La nutrition du système nerveux central

est touchée au même titre que celle des testicules, du pancréas ou des os. Le métabolisme des nucléines, des sels minéraux, du sucre étant altérés parce que les organes régulateurs de ces métabolismes sont modifiés dans leur fonctionnement, des organes éloignés peuvent subir les conséquences de ces altérations.

Il est très possible, en ce qui concerne le système nerveux central, que la substance accumulée dans la corticale surrénale ne puisse pas être utilisée par lui qu'en présence du facteur B comme le veut Findlay, et ceci est en parfait accord avec notre hypothèse générale, mais nous ne croyons pas que ceci s'applique uniquement ou surtout au système nerveux central. D'après ce qui précède, nous devons conclure que le système neuro-endocrinien de la vie organo-végétative est touché bien plus précocement que le système nerveux de la vie animale, et que les troubles que celui-ci présente sont secondaires à ceux du premier. Des expériences directes ont d'ailleurs été faites qui confirment cette hypothèse : production des paralysies du train postérieur et des troubles trophiques des cellules nerveuses par ablation du plexus mésentérique supérieur (Spadolini), production des paralysies par ablation des surrénales (Abelous et Langlois, Gourfein, Donette). Les troubles des glandes endocrines qui produisent les paralysies fonctionnelles dans l'avitaminose B doivent agir en grande partie par un mécanisme humoral : par modification de la concentration des ions H^+ dont nous avons parlé.

En ce qui concerne les troubles d'allure cérébelleuse observés à la dernière période du béribéri, il semble évident qu'il y a une altération de la synergie des mouvements de l'équilibration. Il est possible que comme dans le cerveau et la moelle, il y ait une altération trophique spéciale touchant dans le cervelet et la protubérance les centres du sens de l'équilibre. Mais il est possible aussi que pendant les crises convulsives cérébelleuses il y ait — comme dans le mal de mer — une première période de vagotonie initiale suivie d'hypersympathicotonie.

La cause déterminante des troubles aigüs des centres de l'équilibre est peut-être dans les contractures musculaires, car au moment de la crise les contractures musculaires précèdent les troubles de l'équilibration.

4° *Mécanisme de production des troubles de l'ossification et de la croissance*

Chez le rat, les vitamines A et B sont indispensables simultanément pour prévenir les troubles de l'ossification. Chez le cobaye, ce sont les vitamines A et C. Mais si l'on veut comprendre leur pathogénie, il est de toute nécessité de bien faire ressortir que le manque de chacune de ces vitamines agit d'une façon très différente suivant les cas.

Deux éléments sont d'une importance primordiale pour l'ossification, le calcium et le phosphore. Les troubles de l'ossification dépendent comme nous l'avons

vu : 1° des proportions dans lesquelles ces éléments se trouvent dans le sang (expériences sur le rachitisme); 2° de l'insuffisance d'apport d'un de ces éléments; 3° des troubles de l'absorption intestinale; 4° des troubles de fonctionnement des organes régulateurs de l'équilibre physico-chimique normal de ces éléments dans le milieu intérieur, c'est-à-dire du système neuro-endocrinien de la vie organo-végétative (chromaffines, parathyroïdes, thymus, thyroïde, etc.); 5° de l'altération des endothéliums des capillaires que les éléments du sang doivent traverser pour arriver jusque dans les ostéoblastes. Ceci peut être une conséquence du cas précédent (1).

L'avitaminose ne constitue qu'un des moyens que nous possédons pour altérer l'ossification, mais nous croyons que rien ne s'oppose à ce qu'on puisse produire les mêmes troubles en faisant agir d'autres facteurs. Sachant que le manque de vitamines trouble le fonctionnement du système neuro-endocrinien dans un sens déterminé — ce qui modifie la composition du sang et par suite les phénomènes osmotiques au niveau des endothéliums — on peut apercevoir des moyens expérimentaux susceptibles de faire varier un des éléments de la chaîne, pour aboutir au même trouble pathologique produit par l'avitaminose.

1. Rohmann a émis l'hypothèse que les endothéliums des capillaires ne peuvent absorber normalement le calcium colloïdal du sang, que lorsque le calcium s'y trouve dans des concentrations comprises entre certaines limites. Les endothéliums céderaient aux ostéoblastes un complexe calcium-phosphore qui véhiculé par ceux-ci irait se fixer dans les trabécules osseux.

Les avitaminoses A et B agissent peut-être surtout en modifiant l'équilibre physico-chimique du sang, l'avitaminose C produit avant tout des altérations des endothéliums.

En ce qui concerne la croissance, nous croyons que les troubles produits par l'avitaminose ne sont pas spécifiques de celle-ci. Pouvant être reproduits par une foule de moyens, ils ne peuvent nullement servir à définir les maladies dues au manque de vitamines et encore moins une avitaminose donnée. A notre avis, par conséquent, la dénomination « vitamines de croissance » devrait être complètement abandonnée.

CHAPITRE VI

DIFFÉRENCE DE RÉSISTANCE DES ANIMAUX SUPÉRIEURS AUX DIVERSES AVITAMINOSES

Un des faits les plus frappants dans l'avitaminose, ce sont les différences de réaction et de résistance entre les diverses espèces à une avitaminose donnée, parfois même entre des espèces très voisines.

Nous avons rassemblé dans le tableau suivant les durées de survie approximatives d'un certain nombre d'animaux soumis aux différentes avitaminoses (en jours).

Animal	Avitaminose A	Avitaminose B	Avitaminose C
Grenouille.....	300	150	Indéfinie
Pigeon.....	Indéfinie	30	»
Poulet.....	30 à 75	10 à 40	
Chat.....	40 à 90	40	
Chien.....	90	70	
Cobaye.....	60	35	30
Lapin adulte...	70		Indéfinie
Rat	60 à 160	30 à 90	Indéfinie

On voit que certains animaux résistent pendant très longtemps à une avitaminose donnée, d'autres semblent même résister indéfiniment.

Pour expliquer ces différences, plusieurs hypothèses peuvent être émises dans le but d'orienter les recherches : 1° ou bien certains animaux n'ont pas besoin d'une ou plusieurs vitamines déterminées, celles-ci n'é-

tant nécessaires chez eux ni à la construction des tissus ni à leur fonctionnement. En privant l'animal de la vitamine pendant un temps suffisant, on pourrait arriver à le dévitaminiser complètement sans troubler sa nutrition et ceci pendant plusieurs générations; 2° les animaux pourraient synthétiser la vitamine qui leur est nécessaire à partir de vitamines plus résistantes se trouvant encore dans les aliments après les traitements qu'on a fait subir à ceux-ci (action de la chaleur par exemple); 3° cette dernière synthèse serait faite par des bactéries intestinales et les animaux trouveraient en elles une source continuelle de la vitamine qui leur est nécessaire; 4° l'animal aurait une réserve très importante d'une vitamine donnée dans certains organes et il n'en dépenserait qu'une très faible quantité pour le fonctionnement de son organisme; 5° les particularités inhérentes à chaque espèce dans la faculté plus ou moins grande d'inhibition ou d'excitabilité du système nerveux autonome expliqueraient les différences de résistance aux avitaminoses.

Nous croyons que ces hypothèses, loin de s'exclure, peuvent très bien se compléter mutuellement. Pour le moins, *a priori*, rien n'empêche jusqu'à présent de supposer que les différentes résistances des animaux à l'avitaminose ne puissent être dues à l'intervention de plusieurs facteurs. Il y a même intérêt à envisager le problème dans son ensemble et à s'efforcer d'établir quelle est la part qui peut revenir à chacune d'elles dans le résultat final.

A notre connaissance, il n'existe qu'un travail sur le sujet qui nous occupe, celui de Mlle Parsons qui a cherché en quelque sorte à dévitaminiser le rat de facteur C. Elle n'y est pas arrivée en mettant cet animal à un régime qui produit le scorbut chez le cobaye dans les délais habituels, donc par définition étant pratiquement dépourvu de facteur C. Au bout de deux cent quarante-sept jours, le foie des rats contenait assez de facteur C pour prévenir le scorbut du cobaye à la dose de 5 grammes par jour.

Toutes les hypothèses que nous avons exposées sont permises pour expliquer ce fait, mais jusqu'à ce jour aucune expérience ne semble avoir été faite ni pour les infirmer, ni pour les confirmer. La question reste donc entière. Elle n'a même pas été effleurée en ce qui concerne les autres animaux comme le pigeon qui semble se passer des vitamines A et C, la grenouille qui se passerait de la vitamine C, etc. Personnellement, nous avons étudié spécialement le lapin qui résiste à l'avitaminose C dans certaines conditions. Avant d'exposer nos résultats, nous dirons quelques mots sur la question de la réserve de l'organisme en vitamines.

Notion de la réserve de l'organisme en vitamines

Il est indubitable que l'organisme a normalement une réserve de vitamines, car il y a toujours dans l'avitaminose une période de latence pendant laquelle on ne constate rien d'anormal chez les animaux. Mais d'après

les expériences que nous avons rapportées, elle dure bien moins qu'on ne l'avait supposé jusqu'à présent. Le manque de vitamines produit très rapidement des troubles pathologiques que nous avons mis en évidence par l'examen des organes. Chez le pigeon et chez le cobaye elle dure quatre à cinq jours, car déjà à ce moment certains organes s'atrophient, d'autres s'hypertrophient, ce qui indique des réactions de défense très précoces. Mais les premiers symptômes cliniques ne se font sentir que quelques jours plus tard. Il est évident que l'on doit considérer que la réserve de vitamines de fonctionnement est entamée dès ce moment, puisqu'il y a réaction de l'organisme. Donc, chez les animaux, les vitamines de fonctionnement doivent se trouver en quantité à peine supérieure à celle qui est nécessaire au fonctionnement normal optimum, et celui-ci nécessite par conséquent un apport presque constant de vitamines pour ne pas être altéré.

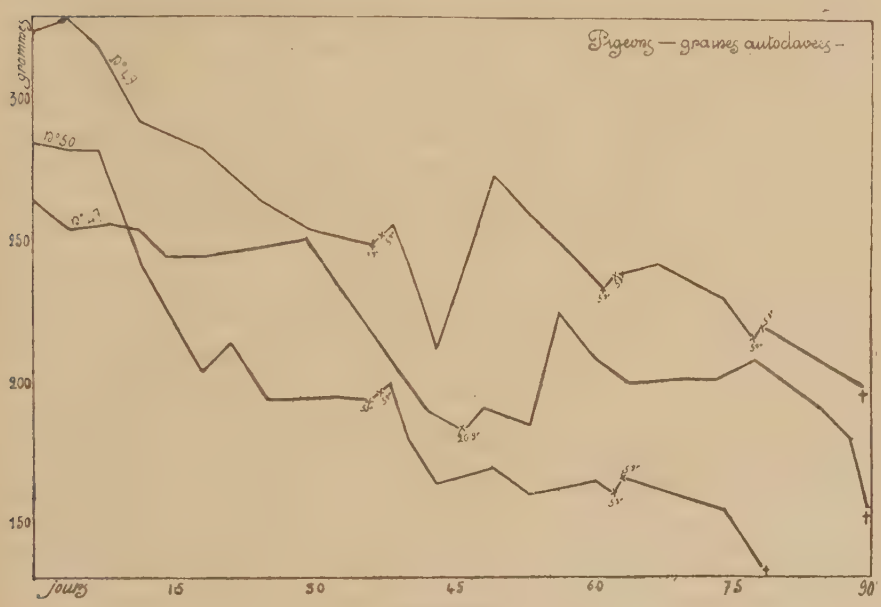
D'autre part, les choses se passent comme si l'organisme ne pouvait emmagasiner à un moment donné qu'une quantité déterminée de vitamines sans pouvoir la dépasser. Il se débarrasse du surplus qui lui est offert. Que l'on donne aux animaux un faible excès ou un grand excès de vitamines avant l'expérience, les symptômes et la mort n'arrivent que dans les mêmes délais.

Mais les choses sont toutes différentes lorsqu'on offre aux animaux des quantités variables mais insuffisantes de vitamines avant l'expérience. Il y a alors un rap-

port très net entre la survie de l'animal et la quantité de vitamines qu'on lui a fait ingérer. Ceci a été mis en évidence chez le rat par Sherman, Mc Leod et Kramer, Wollman et Vagliano dans l'avitaminose A. Ces derniers auteurs ont constaté par exemple que l'injection sous-cutanée de 0,5 centimètre cube d'huile de foie de morue permet la croissance pendant vingt jours.

Nous avons fait cette étude chez le pigeon. Nous avons d'abord cherché à établir la dose maxima de vitamines que les pigeons peuvent emmagasiner, c'est-à-dire que nous avons cherché la dose minima d'aliments vitaminés qui permet aux pigeons la plus longue survie. Après quelques tâtonnements, nous avons trouvé que 20 grammes de graines intactes (maïs, vesce), contiennent la quantité de vitamines cherchée (voir graphique IX, pigeon 47). Si on en donne davantage la survie est la même; si on en donne moins la survie est diminuée. Lorsqu'au cours de l'avitaminose, on donne une quantité de graines intactes inférieure à 20 grammes, il y a un certain rapport entre la quantité donnée et la prolongation de la survie, comme cela arrive dans l'avitaminose A; mais ceci à la condition que l'on compare des animaux différents (ou le même animal remis complètement et servant à une nouvelle expérience). Si l'on prend le même animal à diverses périodes, on aura des résultats en apparente contradiction avec ce que nous venons de dire. Par exemple, deux de nos pigeons nos 49 et 50 (graphique IX), furent soumis au régime des graines autoclavées. Le trente-cinquième

jour les symptômes nerveux (paralysies) étaient nets. On donna aux pigeons 10 grammes de graines intactes; la guérison de ces symptômes nerveux dura vingt-trois et vingt-quatre jours. On donna à nouveau 10 grammes de graines intactes. Quatorze jours après un des pigeons mourut; l'autre reçut encore 10 grammes de graines intactes, il mourut onze jours après.



Graphique IX

A des différentes périodes, la guérison des troubles nerveux due à l'ingestion d'une quantité invariable de graines intactes dura vingt-trois jours, quatorze jours, onze jours. Ces différences tiennent en réalité au fait qu'à mesure que l'avitaminose avance, les troubles fonctionnels intestinaux deviennent plus graves et l'hydro-

lyse digestive qui libère les vitamines est plus imparfaite. On sait qu'à la fin de l'avitaminose, parfois même un jour avant la mort, l'ingestion de vitamines en quantité plus que nécessaire ne guérit plus les pigeons. La dose de vitamines que les animaux peuvent utiliser devient de plus en plus faible.

Il est probable que les faits sont analogues en ce qui concerne le scorbut, étant donné la régularité avec laquelle la perte de poids commence vers le dix-neuvième jour chez les cobayes; mais nous n'avons pas fait d'expériences directes pour le savoir.

Etude spéciale de la résistance du lapin a l'avitaminose

Nous avons vu que les lapins de moins de 1 kilo environ deviennent scorbutiques tandis que ceux ayant dépassé ce poids (au début de l'expérience) résistent indéfiniment. Deux raisons que nous allons exposer nous semblent pouvoir être mises en cause.

1° *Particularités du système nerveux organo-végétatif du lapin.* — On sait que chez certains mammifères (chien, porc, homme), il y a une arythmie respiratoire qui consiste en une accélération cardiaque au moment de l'inspiration. Cette accélération s'explique parce que la distension pulmonaire inspiratoire, par l'excitation des filets pulmonaires du vague qu'elle produit, inhibe les centres inspiratoires (arrêt de l'inspiration) et le centre modérateur cardiaque (accélération cardiaque). En même temps, la pression artérielle s'élève par suite de l'aug-

mentation de l'activité cardiaque. Ces phénomènes sont très nets et faciles à mettre en évidence chez le chien.

Or, chez le lapin (comme chez le cheval, la tortue, la grenouille), il n'y a pas d'arythmie respiratoire. Au moment de l'inspiration on ne constate aucune accélération cardiaque (la pression sanguine diminue par conséquent). Or, ceci est dû à ce que le lapin a une hypotonie constitutionnelle du parasympathique. Les filets pulmonaires du vague sont bien plus difficilement excitables. Les vagues ne possèdent pas de tonus modérateur cardiaque comme chez le chien, et leur section ne produit aucune accélération cardiaque. D'ailleurs, on peut par section des vagues chez le chien obtenir chez cet animal un type respiratoire et cardiaque identique à celui du lapin, et supprimer l'arythmie respiratoire.

Une autre raison qui prouve que le lapin a normalement une hypotonie du parasympathique est la difficulté avec laquelle on produit chez lui le choc protéotoxique qui, comme on sait, produit l'hyperparasympathicotonie. Il faut injecter par kilo d'animal des doses relativement considérables de peptone par rapport à celles qui suffisent chez le chien pour produire le choc. L'injection préalable de 0 gr. 01 de pilocarpine rend le lapin sensible au choc protéotoxique. Enfin, le lapin ne présente pas de réflexe oculo-cardiaque.

Il est donc bien établi que le lapin est un animal spécial en ce qui concerne l'état du tonus du parasympathique. Or, nous avons vu que le manque de vitamine C produit pendant les deux dernières périodes un état

d'hyperparasympathicotonie qui est en rapport avec les troubles observés à ce moment et jusqu'à la mort.

Nous ne devons plus nous étonner en présence de ces faits de ce que le lapin puisse avoir une résistance toute particulière au scorbut, maladie produisant l'hypertonie du parasympathique.

Mais ce n'est pas tout; on pourrait se demander pourquoi les lapins jeunes sont relativement si sensibles au scorbut. On pourrait peut-être répondre à cette objection en faisant remarquer que toutes choses égales d'ailleurs les animaux jeunes sont plus vagotoniques que les sujets âgés.

Nous croyons qu'il est très possible qu'en faisant des études de ce genre, on puisse arriver un jour à expliquer en partie les différences de résistance à l'avitaminose que présentent entre eux, non seulement les animaux supérieurs d'espèces différentes, mais encore les différences individuelles entre deux animaux d'une même espèce. En pathologie humaine, on conçoit qu'il serait possible de prévoir dans un cas déterminé, quelle serait la résistance d'un individu à une avitaminose donnée et d'expliquer pourquoi dans certaines maladies cette résistance peut se trouver diminuée.

2° *Possibilité d'élaboration de vitamines dans l'intestin du lapin.* — Le lapin est un animal dont la distribution géographique est bien plus étendue que celle du cobaye. Celui-ci ne vit à l'état sauvage que dans des latitudes relativement peu éloignées de l'équateur. Le lapin qui vit jusque dans les pays où les hivers sont

rudes se nourrit presque uniquement d'écorces d'arbres pendant les mois où la terre est couverte de neige. Il est donc adapté à se passer de vitamines pendant ces périodes et en particulier de facteur C.

M. Lapicque a suggéré à M. Portier et à Mme Randoin que la résistance des lapins adultes à l'avitaminose était peut-être due à la création continuelle de vitamines dans leur intestin par les bactéries intestinales, car il avait remarqué que ces animaux mangeaient leurs déjections. Cette interprétation ne nous a pas semblé devoir être rejetée *a priori*, d'autant plus que déjà chez les lapins de un kilo environ, les besoins en facteur C sont extrêmement faibles par kilo d'animal, en les comparant par exemple à ceux du cobaye. La dose de 1 centimètre cube de jus de citron a été suffisante chez un lapin de 1 kilo pour assurer une croissance normale.

Nous avons donc cherché des preuves expérimentales de l'interprétation citée plus haut. Nous avons tout d'abord, en faisant ingérer chaque jour à des cobayes soumis à un régime dépourvu de facteur C (légumes autoclavés), 5 crottes de lapin soumis lui aussi au même régime. Trois cobayes recevaient des crottes, trois autres de poids comparable n'en recevaient pas. Les cobayes recevant des crottes moururent quelques jours avant les autres.

Ces résultats ne permettent aucune conclusion : En effet, nous avons fait une expérience qui nous a prouvé l'action néfaste de l'ingestion de crottes de lapin même chez les cobayes à la nourriture ordinaire. Trois co-

bayes à peu près de même poids furent choisis. Deux d'entre eux reçurent par jour 5 crottes de lapin. Or, pour augmenter de 27,2 0/0, les cobayes recevant des crottes mirent quarante-quatre jours. Le cobaye n'en recevant pas gagnait 27,2 0/0 en l'espace de quatre jours. Ce procédé de recherche devait donc être abandonné, les crottes de lapin agissant défavorablement sur la croissance du cobaye.

M. Portier nous a fait connaître à ce moment certains faits rapportés par Masson et Regaud. Ces auteurs ont montré que tandis que le tissu lymphoïde de l'appendice du lapin nouveau-né est dépourvu de bactéries, il n'en est plus de même après le sevrage, lorsque les animaux commencent à manger des végétaux. A partir de ce moment, le tissu lymphoïde se peuple progressivement de bactéries et elles y sont très abondantes chez les lapins adultes. M. Portier nous a suggéré que cette culture bactérienne du tissu lymphoïde avait peut-être un rapport avec la résistance du lapin à l'avitaminose. Ces bactéries qui sont phagocytées fourniraient constamment à l'animal la quantité minime de facteur C qui lui est nécessaire. Nous avons donc collaboré avec M. Portier dans cette voie.

Plusieurs procédés se présentaient à nous comme susceptibles de mettre en évidence le rôle de ces bactéries. Nous allons examiner très rapidement les diverses étapes que nous avons traversées et exposer les résultats auxquels nous avons abouti après un nombre important d'expériences.

Origine des bactéries du tissu lymphoïde appendiculaire

Il est très probable que ces bactéries proviennent de l'intestin et non du sang. Nous avons voulu cependant en avoir la certitude. Nous avons alors réalisé chez 5 lapins d'un poids initial de 1 à 2 kilogrammes environ l'appendicostomie avec section et suture de l'appendice à sa base, mais en conservant naturellement les vaisseaux. L'appendice n'ayant plus alors aucune communication avec le cœcum constituait un cul-de-sac ouvert à la peau. Quelques lavages à l'eau physiologique furent faits et les appendices examinés histologiquement. Au bout de quatorze jours, il existait encore des bactéries dans la paroi. Au bout de soixante-dix jours, le tissu lymphoïde fut trouvé totalement dépourvu de bactéries, même dans le cas où l'orifice cutané s'est refermé spontanément. Les mêmes résultats furent obtenus chez les lapins soumis soit au régime des légumes autoclavés, soit au régime normal. Nous avons donc conclu que les bactéries du tissu lymphoïde proviennent de la lumière intestinale.

Caractères biologiques et différentiels de ces bactéries

Mettant à profit le fait que les bactéries du tissu lymphoïde sont surtout abondantes non pas du côté de la muqueuse intestinale, mais du côté du péritoine, nous

avons pu sans toucher à la muqueuse, c'est-à-dire en évitant la contamination par les germes de la lumière intestinale, prélever avec toutes les précautions d'asepsie voulues les bactéries en question pour les introduire dans les milieux de culture.

Pour prélever les bactéries, nous avons avec des petits ciseaux courbes incisé parallèlement à sa surface extérieure et aussi superficiellement que possible la paroi de l'appendice. Le tissu lymphoïde reste ainsi à découvert sur une très petite étendue. Il a suffi ensuite de toucher la surface de section avec un fil de platine et d'ensemencer. Pour éviter l'ouverture des petits vaisseaux, nous avons fait les incisions du péritoine sur la partie de l'appendice opposée à l'insertion du méso. Sur un appendice (qui chez le lapin est relativement énorme), on peut faire facilement quatre opérations successives et ensemencer plusieurs tubes à chaque opération. Avant chaque opération nous avons fait un tube témoin en touchant avec un fil de platine l'endroit de l'appendice où l'incision allait être faite. Les tubes témoins ensemencés n'ont jamais cultivé.

Nous avons employé 13 lapins adultes pour cette étude. Nous avons ensemencé directement 210 tubes de culture et fait 216 repiquages sur 38 milieux différents. Nous ne pouvons pas exposer ici dans leur détail toutes les étapes que nous avons traversées pour arriver à connaître quelques-unes des propriétés biologiques de ces bactéries.

Disons pour commencer que ces bactéries sont d'une

culture extrêmement difficile et que nous ne sommes pas arrivé à trouver un milieu où elles puissent se développer abondamment ni à pouvoir les conserver indéfiniment par repiquage. Il ne s'agit certainement pas de germes banaux et la contamination par les bactéries de la lumière intestinale (ce qui nous est arrivé deux ou trois fois) est tout de suite dépistée, car dans ce cas on obtient une culture abondante avec production de gaz dans les vingt-quatre heures et visible déjà souvent au bout de cinq à six heures. Les cultures de bactéries du tissu lymphoïde ne parlent qu'au bout de trois à six jours, parfois davantage, sont peu abondantes, ne progressent que très lentement et ne produisent pas de gaz. D'ailleurs, ensemencées dans les milieux ordinaires aérobies et anaérobies, elles ne se cultivent jamais au sortir de l'organisme ni à 15°, ni à 37°, ni à 47°.

Après de multiples essais, nous nous sommes arrêtés dans l'emploi de deux milieux, l'un aérobie, l'autre anaérobie.

1° *Milieu aéorbie.* — Sa préparation a été effectuée de la façon suivante :

a) Dissoudre dans 500 grammes d'eau ordinaire 7,50 de peptone bactériologique. Porter à l'ébullition et laisser refroider;

b) Ajouter 0 gr. 50 d'urée et 0 gr. 50 de nitrate d'ammoniaque;

c) Ajouter 25 centimètres cubes de Nuoc Mam (1)

1. Liquide de macération de poissons très riche en acides aminés.

et 50 centimètres cubes de liquide de macération de 50 grammes de choux et carottes hachés, dans 100 centimètres cubes d'eau pendant douze heures à 37°;

d) Filtrer sur Chamberland, répartir et placer trois jours à l'étuve pour contrôler l'asepsie.

2° *Milieu anaérobie.* — C'est un milieu Lignières modifié. Nous l'avons préparé de la façon suivante :

a) Macérer trente minutes entre 50 et 55°:

Viande de bœuf dégraissée hachée.....	500
Eau ordinaire.....	1.000

b) Porter à 100° pendant dix minutes;

c) Exprimer dans un linge et filtrer sur papier Chardin mouillé;

d) Ajouter 15 grammes de peptone bactériologique et faire bouillir quelques minutes pour la dissoudre;

e) Ajouter :

Glucose.....	10 gr.
Na Cl.....	5 —
Sucre candi.....	5 —
Bisphosphate de Ca.....	une pincée

f) Alcaliniser légèrement avec du carbonate de sodium à 10 0/0;

g) Ajouter 4 grammes de gélose en poudre;

h) Porter à 100° dans une casserole émaillée pendant trente minutes;

i) Laisser refroidir à 55°, vérifier la réaction et ajouter un blanc d'œuf battu dans 100 centimètres cubes d'eau;

j) Porter à 125° une heure;

k) Filtrer sur Chardin mouillé. Compléter un litre;

l) Répartir dans des tubes et ajouter dans chacun un à deux centimètres cubes d'huile de vaseline;

m) Stériliser à 120° pendant trente minutes;

n) Répartir dans les tubes aseptiquement quand la gélose est en surfusion la solution suivante préalablement filtrée à la bougie :

Nitrate d'ammoniaque.....	1 gr.
Urée.....	1 —
Nuoc Mam.....	50 cmc.
Macération de choux et de carottes.	100 —

Contrôler l'asepsie par séjour de trois jours à l'étuve.

Les cultures ne partent jamais avant les quarante-huit heures, sauf lorsque le lapin a été préparé d'une façon spéciale. En effet, si on fait ingérer au lapin 2 gr. d'urée et 1 gramme de nitrate d'ammoniaque par jour pendant les huit jours qui précèdent les prélèvements, certaines cultures peuvent partir au bout de vingt-quatre heures. La température optima est 39°-40°.

Nous avons isolé deux microorganismes dont l'un est aérobie strict et se présente sous la forme de bacilles à Gram positif qui, progressivement, perdent la propriété de prendre le Gram par places. Ils ont alors l'aspect de bacilles granuleux contenant des granulations à Gram +, vers le cinquième jour. Vers le septième, les granulations diminuent, vers le douzième les bacilles ne présentent plus aucune granulation; ils ne se colorent plus par le Gram. Ils se colorent par la Fuchsine. Mais en même temps que les bacilles perdent leurs granu-

lations — qui souvent, réunies par deux, ressemblent à diplocoques — il apparaît dans le milieu des diplocoques à Gram +. Ces diplocoques cultivent alors aussi bien en milieu aérobie qu'anaérobie. Ce sont eux qui cultivent (dans la moitié des cas environ) directement dans le milieu aérobie au sortir de l'organisme, tandis que le bacille n'y cultive jamais, même après passage par les milieux anaérobies.

Nous avons été frappé par la curieuse transformation des bacilles à Gram + en bacilles à Gram —, qui après élimination des granulations ayant l'aspect de microcoques ou de diplocoques à Gram + ont l'aspect de coques vides se colorant peu par la fuchsine, et par la coïncidence de ces faits avec l'apparition progressive de diplocoques dans le milieu... Mais nous ne pouvons pas affirmer qu'il s'agit là de deux formes d'une même bactérie et que les diplocoques proviennent des bacilles.

Ces bactéries ne se cultivent pas dans le lait ni dans la gélatine, ni dans la gélose ordinaire, ni dans aucun milieu ordinaire. Elles ne se cultivent pas dans le sérum de lapin coagulé. Elles ne sont pas agglutinées par le sérum de lapin même au taux de 1 pour 20 (procédé microscopique). Elles ne sont pas pathogènes pour le cobaye en injection intrapéritonéale.

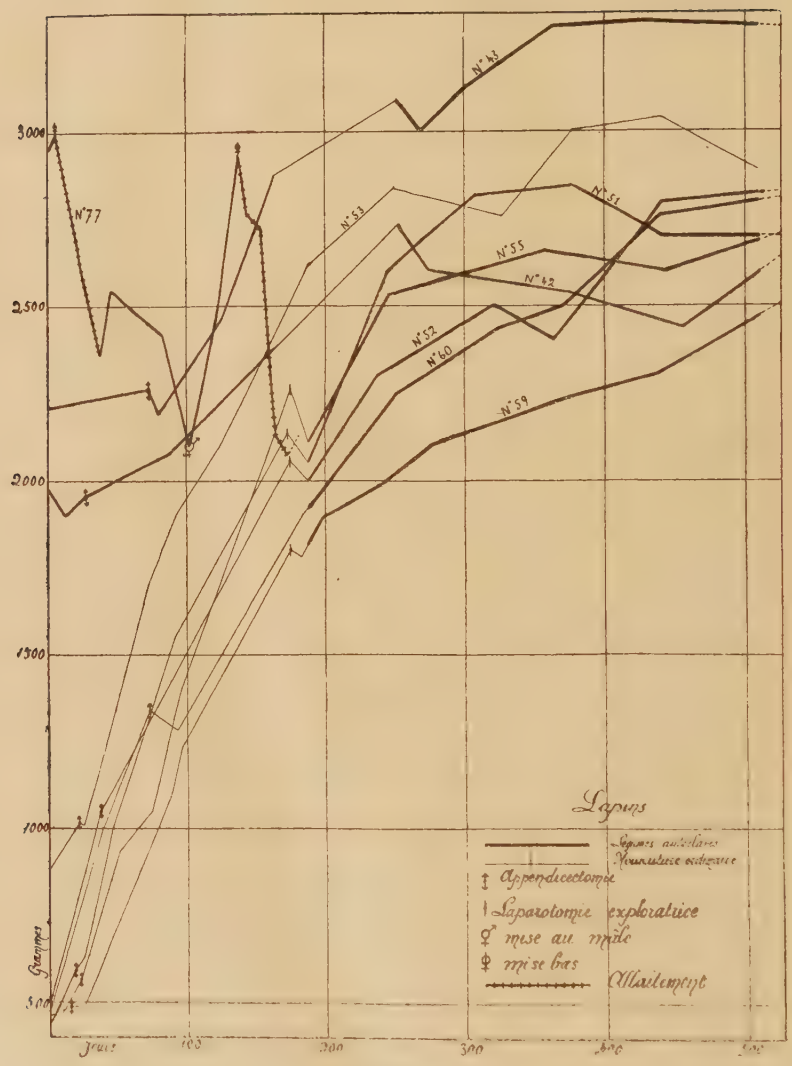
Leur vitalité est très faible, les cultures se développent mal, restent maigres et s'arrêtent très rapidement. N'ayant pas pu les cultiver en quantité suffisante, nous n'avons pas pu faire des essais sur leur valeur antiscor-

butique chez le cobaye ou le lapin jeune. Mais nous comptons reprendre cette étude plus tard.

Essai de suppression du mécanisme de résistance du lapin a l'avitaminose dû a la présence des bactéries intestinales.

Pour atteindre ce résultat, deux moyens s'offrent immédiatement à l'esprit : 1° suppression de l'appendice par où se fait surtout le passage des bactéries; 2° modification du milieu intestinal dans le but de le rendre impropre au développement des bactéries qui passent dans le tissu lymphoïde.

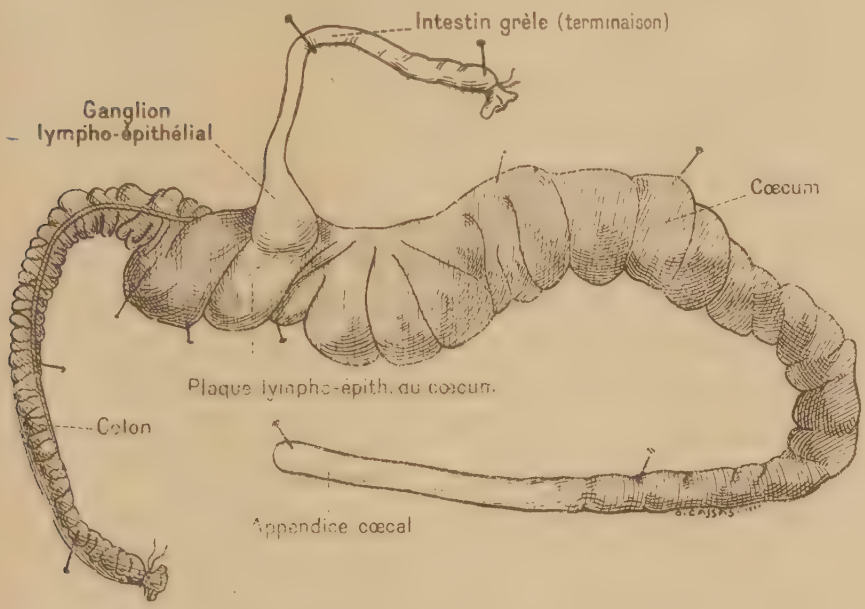
1° *Appendicectomies.* — Chez 9 lapins nous avons fait l'ablation de l'appendice. Comme on le voit dans le graphique X, les lapins 51, 52, 53, 55, 59 et 60 furent opérés lorsqu'ils pesaient 480 à 1.340 grammes; les lapins 42 et 43 lorsqu'ils pesaient 1.950 et 2.255 gr. Les six premiers lapins furent mis au régime ordinaire après l'opération et leur croissance a été normale. Ils ont atteint des poids oscillant entre 1.800 et 2.120 gr. au bout de 150 jours environ. A ce moment, les numéros 51, 52, 55, 59 et 60 furent soumis au régime des légumes autoclavés. Le numéro 53 fut laissé comme témoin. Les numéros 42 et 43 étaient déjà au régime des légumes autoclavés lorsqu'ils furent appendicectomisés et restèrent ensuite au même régime, mais l'expérience dut être arrêtée entre le cent soixante-troisième et le deux cent soixante-septième jours. A aucun moment les lapins n'ont présenté des symptômes de scorbut


3000
2500
2000
1500
1000
500
Grammes
Jours
100
200
300
400
500
N°77
N°53
N°51
N°55
N°42
N°52
N°60
N°59
Lapins
Lapins autoclaves
Nourriture ordinaire
Appendicectomie
Laparotomie exploratrice
mise au mâle
mise bas
Allaitement

Graphique X

et étaient en parfaite santé lorsque les expériences furent arrêtées, même au bout de deux cent cinquante et un jours. Les courbes de poids ont eu la même allure générale que celle du témoin.

Si ces résultats avaient été positifs (c'est-à-dire si les lapins étaient devenus scorbutiques) une conclusion au-



Appareil lympho-épithélial du cœcum du lapin.

rait été permise en ce qui concerne le rôle de l'appendice. Etant négatifs, aucune conclusion ne s'ensuit, car l'appendice, s'il est vrai qu'il constitue l'organe lymphoïde le plus important annexé à l'intestin, il n'est pas le seul et les autres amas de tissu lymphoïde auraient pu suffir à eux seuls pour protéger l'animal contre le scorbut. Les plaques de Peyer et le gros gan-

glion qui se trouve au niveau de la fin de l'intestin grêle (voir schéma) sont aussi habités par des bactéries.

2° *Modification du milieu intestinal.* — Dans les expériences qui précèdent, nous avions cherché à modifier le milieu intestinal par l'administration d'acides organiques. N'ayant pas obtenu le résultat attendu, nous avons pensé que la suppression de l'arrivée du suc pancréatique alcalin dans l'intestin rendrait la neutralisation des acides ingérés plus difficile. Après avoir réséqué le canal de Wirsung chez six lapins de plus d'un kilo (dont trois furent de plus appendisectomisés), ils furent divisés en deux lots : trois des lapins furent laissés comme témoins à la nourriture ordinaire; les trois autres reçurent des légumes autoclavés. Les témoins vécurent jusqu'à cent cinquante-cinq jours sans avoir perdu du poids, et à l'autopsie le canal pancréatique fut trouvé très dilaté et flexueux. Parmi les trois autres deux furent sacrifiés en bonne santé apparente au bout de quatre-vingt-sept et cent douze jours. Le poids était resté stationnaire ou avait augmenté. Le canal de Wirsung avait le même aspect que chez les témoins. Le troisième perdit du poids après l'opération et fut sacrifié mourant deux semaines après sans que nous ayons pu établir à l'autopsie la cause de sa mort.

Nous avons abandonné cette voie expérimentale et nous avons cherché un régime défavorable à la culture des bactéries qui passent dans le tissu lymphoïde de l'intestin.

Nous avons examiné au point de vue des bactéries

l'appendice de 25 lapins soumis aux régimes suivants : 6 lapins à la nourriture ordinaire, 13 lapins aux légumes autoclavés, 1 lapin au riz autoclavé, 2 lapins avec un mélange de riz et sciure de bois autoclavés, 1 lapin au régime carné exclusif constitué par de la viande de cheval, 2 lapins avec de la poudre de lait. Chez tous les lapins nous avons trouvé des bactéries dans le tissu lymphoïde de l'appendice.

CONCLUSIONS

1° Le procédé de choix pour l'étude des diverses avitaminoses consiste à soumettre les animaux à des régimes composés d'aliments purifiés, dépourvus des vitamines à étudier et complets à tous autres points de vue;

2° Il semble que tous les êtres vivants, même les plus inférieurs, ne puissent vivre qu'avec des aliments pourvus de vitamines, qui représentent en quelque sorte le facteur empirique de leurs besoins nutritifs;

3° L'étude de l'*Aspergillus Niger* nous a montré que même ce champignon, ensemencé sur milieu de Raulin dans certaines conditions, ne se cultive qu'avec difficulté, parfois pas du tout, tandis qu'il se cultive rapidement et abondamment lorsqu'on introduit dans le milieu des quantités infimes de certaines substances de provenance organique;

4° Il était implicitement admis jusqu'ici, qu'au cours de diverses avitaminoses il se produisait des modifications progressives des divers organes qui s'acheminaient vers l'état final qu'on constatait au moment de la mort.

Une étude méthodique et attentive de cette question nous a montré qu'en réalité, au cours des diverses avitaminoses, chaque organe passait en général par des pha-

ses inverses de diminution pondérale et d'accroissement;

5° Nous avons pu ainsi diviser l'évolution de chaque avitaminose en plusieurs périodes, dont chacune est caractérisée par l'état de développement des divers organes;

6° Les symptômes observés pendant chacune de ces périodes s'expliquent clairement en admettant que le degré de fonctionnement des divers organes, en particulier des glandes à sécrétion interne, correspond en général à leur état actuel de développement.

7° Des recherches récentes nous ont appris la liaison qui existe entre le système nerveux de la vie organo-végétative et ces glandes à sécrétion interne. Il est donc naturel que les symptômes des différentes périodes puissent aussi s'expliquer par l'état fonctionnel actuel de ce système nerveux;

8° En général, nous avons été conduits à émettre l'hypothèse générale suivante : les symptômes, les troubles physiologiques et les lésions de l'avitaminose sont avant tout et surtout sous la dépendance des troubles fonctionnels du système neuro-endocrinien de la vie organo-végétative, produits par le manque de vitamines.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Liste des différents périodiques cités dans la bibliographie

1. The Annalyst. (New-York).
2. Arch. anat. u. physiol.
3. Atti. R. Accad. Sci. (Torino).
4. Abstracts of the American Society of Zoology (New-York)
5. Abstracts of Bacteriology (Baltimore).
6. Annals of Botany.
7. Annales de Brasserie et de Distillerie.
8. Ann. Chem.
9. Annali di Clinica Medica.
10. Annales de Chimie et de Physique.
11. Archiv. Experiment. Medecine.
12. Archiv. di Fisiologia.
13. American Food Journal.
14. Archiv. farmacologia sperimentale.
15. Archiv. Gesammte Physiolog.
16. Archiv. f. Hygien (Munchen. u. Berlin).
17. Annali d'Igiene.
18. Archives Internationales de Pharmacodynamie.
19. Archive Italiani di Biologia.
20. Anales del Instituto Modelo de Clinica Médica (Buenos-Ayres).
21. Archives Internationales de Physiologie (Bruxelles).
22. Annales de l'Institut Pasteur.
23. American Journal of Anatomy.
24. American Journal of Diseases of Children.
25. American Journal of Hygiene.
26. American Journal of Medical Sciences.
27. American Journal of Pharmacy.
28. The American Journal of Tropical Medecine.
29. Arch. f. Kinderheilk.
30. Archiv. Kemi Mineral och. Geolog.
31. American Medecine.

32. Archives de Medecine Belges.
33. Ann. Physik.
34. Acta Pediatrica.
35. Archiv. of Pediatrics.
36. Arch. f. Pathol. Anat. (Berlin).
37. Anatom. Records.
38. Atti de la Reggia Accademia Naz. dei Lincei (Rome).
39. Archive di Science Biologica.
40. Arch. f. Schiffs u Tropen-Hyg. (Cassel).
41. Arch. Wiss. u. Prekt Tierkeilk.
42. Bulletin de l'Academie de Medecine (Paris).
43. Bulletin de l'Acadamie Royale de Medecine Belge (Bruxelles).
44. Bulletin Biologique de la France et de la Belgique (Paris).
45. Biochemical Bulletin.
46. Biolog. Bull. of the Biolog. Laborat. Woods Hole (Lancaster).
47. Bulletiu General Therapeut.
48. Bulletin de l'Institut des Fermentations (Gand).
49. Bulletin de l'Institut Pasteur (Paris),
50. British Journal of Experimental Pathology.
51. Bulletin of the John Hopkins Hospital.
52. Bristol Medical Chirurgical Journal.
53. British Medical Journal.
54. Boston Medical Surgeons Journal.
55. Bulletin of the Naval Medical Association (Tokio).
56. Beitr. z. Path. Anat. u. allgem. Pathol.
57. Bulletin de la Société de Chimie Biologique (Paris).
58. Bulletin Soc. Hygiene.
59. Bulletin de la Société d'Hygiène alimentaire (Paris).
60. Bulletin de la Société Medicale des Hôpitaux (Paris).
61. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique.
62. Biochem Teitschr.
63. Biochem. Terap. sper.
64. Biochem. Zeitung.
65. Centralblatt f. Backteriol (Jena).
66. Centralblatt Backteriol. Parasiterik.
67. Commenheatth Massachusetts Dept. Public Health.
68. Comptes Rendus de l'Association Internationale de Pediatrie (Paris).
69. Comptes Rendus de la Société de Biologie (Paris).
70. Chem. Zeitr.
71. Dental Cosmos.
72. Deutsch med. Wochenschriffs (Berlin et Leipzig).

73. Deutche Tierarzte Woch.
74. Deutsch Wohnschr.
75. Endocrinology.
76. Ergebn u. inn. Med. u. Kinderli.
77. Edimbourg Medical Journal
78. Experimental Station Record.
79. Fukuoka. Ykwadoigaku Zasshi.
80. Frankfurter Z. Patholog.
81. Gloss. Container Association of America.
82. Glasgow Medical Journal.
83. Gazette degli Ospedali (Milan).
84. Geneesk. Tidschr. v. Med. Indie.
85. Hoard's Darymbu.
86. Indian Journal of Medical Research.
87. International Journal of Public Health.
88. Journal of the America Chemical Society.
89. Journal of the American Medical Association (Chicago).
90. Journal of the Royal Army Medical Corps.
91. Journal of the American Pharmacologycal Association.
92. Journal of Agricultur Research.
93. Journal of Bacteriology (Baltimore).
94. The Journal of Biological Chemistry.
95. Journal Chem. Met. Soc. South Africa.
96. Journal of the Chemical Society Japan.
97. Journal of Experimental Biology.
98. Journal of Experimental Medicine (Baltimore).
99. Journal of Experimental Zoology (Philadelphie).
100. Journal of General Physiology.
101. Journal of Hygiene (Cambridge).
102. Journal Home Econom.
103. Journal of Immunology.
104. Journal Ins. Brewing.
105. Journal of Infections Diseases.
106. Journal of Industrial and Engineering Chemistry.
107. Journal Lab. and Clinic Medicine.
108. Journal Medical (Lyon).
109. Journal of Medical Research (Boston).
110. Japan Medical World.
111. The Journal of Physiology (Londres).
112. The Journal of Pathology and Bacteriology (Edimbourg).
113. Journal Phys. Chem.
114. Journal of Pharmacology and Experimental Medicine.
115. Journal of Pharmacology and Experimental Therap.

116 Journal de Physiologie et de Pathologie Générales (Paris).
117. Jour. Soc. Chem. Indus.
118. Journal of Tokyo Chemical Society.
119. Journal of Tropical Medicine and Hygiene (Londres).
120. Journal of the Washington Acad. of Sciences.
121. Keic Medical Journal.
122. Klieische Wochenschrift (Berlin).
123. The Lancet (Londres).
124. Le lait.
125. Mo. Bull. Ohio Station.
126. Med. Geneesk. labte. Weltevreden (Java).
127. Medical Journal of Australia.
128. Med. Klin.
129. Munchen Med. Wochenschrift.
130. Military Surgeon.
131. Med. Soi. Abstracts and Reviens.
132. Rivista di Scien. Natur. « Natura ».
133. Neverland Tijdschr. Geneesk.
134 New-York Medical Journal.
135. Il Policlinico.
136. Pathologica.
137. Proceedings of the American Philosoph. Society.
138. Paris Medical.
139. Presse Medicale.
140. Proceedings of the National Acad. of Sciences.
141. Physiological Reviews (Baltimore).
142. Proceedings of the Royal Society (Londres).
143. Quart. Journal Med.
144. Rend. d. adunanze d. Accad. Med. fis. Fiorentina.
145. Revue Belge de Stomatologie.
146. Royal Canada Inst. Trans.
147. Revue d'Higiene.
148. Revue de Medecine.
149. Revue Scientifique.
150. Revue de Zootechnie.
151. Science.
152. South African Journal of Sciences.
153. Skand Arch. Physiol,
154. Schweiz Apoth. Zeitung.
155. Société Belge de Biologie.
156. Science and Industry (Australia).
157. Semana Medica.
158. Schweiz Med. Wochenschrift.

159. Science National Service.
160. Science Progress.
161. Tea, coffee Trade Journal.
162. Tokyo Igakukai Zasshi.
163 Tohoku Journal of Experimental Medicine.
164. Transvaal Soc. Tropical Medicine and Hygiene.
165. United States Public Health Reports (Washington)
166. Verslag Akad. Wet. (Amsterdam).
167. Wiener Klinic Wochenschrift.
168. Wiener Med. Wochenschrift.
169. Zeitschrift Biol.
170. Zeitschr ges. Brauw.
171 Zeitschr. f. Hyg. u Infecktionskrankh z (Leipig).
172. Zeitschr. Kinderhleilk.
173. Zeitschr. f Orthop. Chir.
174. Zeitschr. f. Physiol. Chem. (Strasbourg).
175. Giornale Chim. Indust. Applicata.
176. Rediconti Regg. Inst. Lomb Science et Lettere.
177. Chemical Abstracts.
178. Biochemical Journal.
179 Pub. Carnegie Inst. Bull.
180. Compt. Rendus de l'Acad des Sc. de Paris.
181. Proc. of. the Soc. for Exper. Biol. and Med.
182 Journ. Soc. Chem. Industr.
183. Proc. Asiatic Soc. Bengal.
184. The Philippine Journal of Science.
185. Zeit. fur Tech. Biol.
186. Americ. Jour. of Physiology.
187. Zeitschr. ges. exp. med.

N. B. — Après le titre de chaque travail, le premier chiffre indiquera l'année de publication, le deuxième (entre parenthèses) le numéro d'ordre du périodique d'après la liste qui précède, le troisième (en italique), le volume, et le dernier la page.

TRAVAUX GÉNÉRAUX

Blunt (K.). Chi Che Wang. — Etat actuel de la question des vitamines, 1921 (102), *13*, 97.

British Medical Research Committee. — Report on the present state of knowledge concerning accessory food factors, 1919. Londres.

Botazzi. — Le problème des vitamines et des avitaminoses, 1921 (59), n° 1. Bull. de la Soc. Scient. d'Hyg. Alim. Index bibliographique sur les vitamines, 1921, 1922).

Carter (*H.*), *Howe* (*D. E.*), *Mason* (*H. H.*). — Nutrition and clinical dietetics. 1921. Philadelphia. Lea et Febiger.

Drummond (*J. C.*). — Recents advances in science, biochemistry, 1922 (160), *17*, 31.

Eddy (*W. H.*). — The vitamine manual. Williams et Wilkins, 1921. Baltimore.

Ellis (*C.*), *Mac Leod* (*A. L.*). — Vital factors of foods. Vitamins and nutrition. N. Y. D. van Nostrand Co., 8 Warren Street.

Funk (*C.*). — Die Vitamines. Wiesbaden, 1914. Bergmann, 2e éd., 1921.

— The Vitamines, 1912. Williams et Wilkins. Baltimore.

Glanzmann (*E.*). — Die Bedentung der Vitamine fur die Kinderheilkunde, 1922 (158), *57*, 84.

Halliburton (*W. D*). — The Vitamines, 1920 (151), *27*, 55.

Harden (*A.*). — Vitamins and the food supply, 1921 (117), *40*, 74.

Harrow (*B.*). — Les Vitamines facteur alimentaire essentiel, 1921. E. P. Dutton et N. Y.

Hart, Lessing. — Der skorbut der kleinen kinder., 1913. Suttgart.

Hausler (*E. P.*). — The vitamins question (154), *58*, 621, 634, 665.

Hess (*A. F.*), *Mendel* (*L. B.*), *Osborne* (*T. B.*), *Mc Collum* (*E. V.*), *Funk* (*C.*), *Holt* (*L. E*), *Lusk* (*G.*), *Le Wi* (*J.*). — New-York State Med., *20*, 109.

Hess (*A. F.*). — Scurvy past and present., 1920. J.-B. Lippincott.

Hopkins (*F. G.*), etc. — Etat actuel de nos connaissances sur les facteurs alimentaires accessoires, 1919 (Nation. Health Inst. Med. Research, spec. rep. *38*, 107).

Houlbert (*G.*). — La question des vitamines. Paris, L. Arnette, 1921.

— Vitamines de croissance, 1919 (138), *20*, 5.

Labbé (*M.*). — Le problème de la croissance et de l'alimentation, 1921 (59), *9*, 152.

Leersum (*G.-C.-V.*). — Sur les vitamines, 1921 (133), *65*, 2137.

Lecoq (*R.*). — Les nouvelles théories alimentaires. Paris, Vigot frères, 1920.

Lind (*J.*). — A treatise on scurvy. London.

Linton (*R. G.*) — Vitamines, 1920, (156), 438.

Mc Collum (*E. V.*). — The newer knowledge of nutrition, 1922, 2e éd. N.-Y.

— Influence des régimes carencés sur la nutrition et la croissance, 1921 (71), *69*, 596.

— Problèmes de nutrition, 1920. Milk Dehler, 9, 18, 20, 22, 24.

— The Harvey Lectures, 1916-1917, *12*, 151.

Mc Collum (*E. V.*), *Pitz* (*W.*). — The vitamine hypothesis and deficiency diseases, 1917 (94), *31*, 239.

Mellamby, — Medical Research Committee.

— Medical and Science abstracts and reviews. Scorbut, 1920 (3), 9.

Neppi (*B.*). — Vitamines, 1921 (175), 2, 573.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — The role of vitamines in the diet., 1917 (94), *31*, 149.

— Chemical characteristics of alimentation, 1922 (58), *10*, 5.

Owen (*R. C.*). — The truth about vitamines, 1920 (27), *92*, 467.

Plimmer (*V. C.*), *Plimmer* (*R. H. A.*). — Vitamins and the choice of food. Longmans, Green Co. Londres.

Pagliese (*A.*). — Sull problema delle vitamine, 1919 (176), *52*, 723; 1921 (132), *12*, 99.

Potter (*L. M.*). — Some recent contributions to the literature of vitamines, 1920 (87), *1*, 86, 240, 367 (78), *46*, 257.

Portier (*P.*). — Les Symbiotes, 1920. Paris, Masson Co.

Ramsdem (*W.*). — Vitamines, 1920.

Rathery (*F.*). — Traitement préventif et curatif des maladies par carence, 1922 (Rapp. au Cong. Franç. de Med., XVI session).

Röhmann (*F. V.*). — Ueber Kunstliche Ernahrung und vitamin. Berlin, 1916.

Rothlin (*E.*). — Vitamine, 1922 (158), *52*, 195, 219.

Rubner (*M.*). — The modern science of nutrition, 1922 in (177), *16*, 3113.

Scala (*A.*). — Béribéri et maladies par carence, 1919 (16), 29, 215.

Schaeffer (*G.*). — Les travaux récents sur les besoins qualitatifs d'azote chez les mammifères et les vitamines, 1918 (59), 162.

— Vitamines et auximones, 1919 (49), *17*, 1, 41.

Scherman (*H.-C.*), *Smith* (*S.-V.*). — The vitamine, 1922. N.-Y. The Chemical catalogue Co 1921 (141), *1*, 591.

Seidell (*A.*). — Vitamines in nutritional diseases, 1916 (165), *21*, 364.

Simonnet (*H.*). — Les idées nouvelles sur l'alimentation. Les applications zootechniques des idées nouvelles sur l'alimentation, 1921 (150), 126, 269; 1922, 352.

Thiebaut (*K.*). — Facteurs complémentaires de la croissance, 1919 (139), *27*, 79.

Vandevelde (*A.J.J.*). — Vitamines facteurs essentiels de l'alimentation, 1920. Gand (Bibliog. des vitam., 1920, (48), *92*, 241).

Violle (*H.*), *Merrill* (*T. C*). — Recent applications of the principles of nutrition.

Voegtlin (*C.*). — Importance of vitamines in relation to nutrition in health and disease, 1916 (120), *6*, 575.

Weill (*E.*), *Mouriquand* (*G.*). — Les maladies par carence, 1916, (148), *35*, 1.

Weitzel, *Willy*. — Die neuentdeckten lebenswichtigen Nahrstowe Vitamine. Munchen Aerztlichen Rundschau.

Williams (*R. R.*). — Progress in the investigation of the vitamines, 1915, *10*, 13, 95.

Wisconsin, Station Bulletin. Effet des aliments organiques sur la croissance et la reproduction des animaux, 1919, *302*, 54.

Wollman (*E.*). — Recents acquisitions in the domaine of nutrition (The Vitamins and avitaminoses, 1922 (147), *44*, 232).

Zuntz (*E.*). — Les facteurs accessoires de la croissance et de l'équilibre, 1920 (151), n° 25.

DÉCOUVERTE DES VITAMINES

Braddon (*W. L.*). — The etiology of beriberi (Federated Malay States Medical archives, 1921).

— The cause and prevention of beriberi, id., 1917.

Drumond (*J. C.*). — The growth of rats upon artificial diets containing lactose, 1916 (178), *10*, 89.

Eijkman (*C.*). — Polyneuritis bij hoenderen, 1890 (84), 30 ; 1893 (84), 32 ; 1896 (84), 36.

— Polyneuritis bij hoenderen. Jaarverslag van Lab. v. Path. Anat. en Bakt. Batavia, 1896.

Emmet (*A. D.*), *Luros* (*G. O.*). — Are the antineuritic and the growth promoting water soluble B vitamines the same ? 1920 (94), *43*, 265 ; et *41*, VII proceedings.

Evans (*H. M*), *Bishop* (*K. S.*). — On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction, 1922 (151), *56*, 651.

Fraser (*H.*), *Stanton* (*A. T.*). — An inquiry concerning the etiology of beriberi, 1909 (123).

Fletcher (*W.*). — Rice and beriberi, 1907 (123), 1, 1776 et 1909 (119). *12*, 127.

Funk (*C.*). — 1910 (174), *69*, 72.

Funk, *Paton* (*J. B.*). — Studies on vitamins B and D. 1922 (109), *1*, 737.

Furst. — Verh. des 6 Nord Kongress f. Inn. Med. 342, et 1909 (171), *72*, 121.

Grijns (*G.*). — Polyneuritis in fowls, 1901 (84), 1 et 191.

Holst (*A.*). — Experimental studies relating to ship beriberi and scurvy, 1907 (101), *7*, 619 et 634.

Holst (*A.*), *Frohlich*. — Experimental scurvy, 1912 (171), *72*, 1, *75*, 334.

Hopkins (*F. B.*). — Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries, 1912 (111), *44*, 425.

Hopkins (*F. B.*), *Neville*. — Note concerning the influence of diet on growth, 1913 (178), *7*, 97.

Lunin (*N.*). — Uber die Bedentung der anorganischen Salze fur die Ernahrung der Tieres, 1881 (174), *5*, 31.

Mc Collum (*E. V.*), *Davis* (*M.*). — The necessity of certains lipings in the diet during growth, 1913 (94), *13*, 167.

— Observations on the isolation of the substances in butter fat that exerts a stimulatory action upon growth, 1914 (94), *19*, 245.

Mc Collum (*E. V.*). — The essential factors in the diet during growth, 1915 (94), *23*, 231.

Mitchell (*H. H.*). — On the identity of the water soluble growth promoting vitamine and the antineuritic vitamine, 1919 (94), *40*, 399.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — Feeding experiments, with isolated food substances, 1911 (139), n° 156.

— Feeding experiments with fat-free food mixtures, 1912 (94), *12*, 81.

— The influence of butter fat on growth, 1914 (94), *16*, 423.

— The influence of cod liver oil and some other fats on growth, 1914 (94), *17*, 40.

— The repression of growth and the capacity to growth, 1914 (94), *18*, 95.

— Further observations on the influence of natural fats on growth, 1915 (94), *20*, 379.

Stepp (*W.*). — Versuchen über Futterung mit Lipoïdfreier Nahrung, 1909 (64), *22*, 452.
— Experimentalle Untersuchungen ueber die Bedentungs der Lipoïde fur die Ernahrung, 1911 (169), *59*, 336 et (62), 135.

RÉSISTANCE DES VITAMINES AUX AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Anderson (*E. V.*), *Dutcher* (*R. A.*), *Eckles* (*H.*), *Wilbour* (*J. W*). — Influence de la chaleur et de l'oxydation sur les propriétés nutritives et antiscorbutiques du lait de vache, 1921 (151), *53*, 446.
Barnes (*R. E.*), *Hume* (*E. M.*). — Relative antiscorbutic value of fresh, dried and heated cow's milk, 1919 (178), *13*, 366.
Bassett-Smith (*P. W.*). — Preservation of lemon juice, 1920 (123), *2*, 997.
Bezssonoff (*N.*). — 1920 (59), n° 10.
— Du principe antiscorbutique dans le jus de pomme de terre, extrait en présence d'acide, 1921 (180), *173*, 417.
— Influence des oxidases sur la destruction rapide de la substance antiscorbutique, 1921 (59), *9*, 537.
Bidault. — Vitamines et conservation des aliments, 1921 (149), *59*, 3.
Burge (*W. E.*), *Fischer* (*W. R.*); *Neill* (*A. J.*). — The destruction of hormones proenzymes and enzymes by ultraviolet radiation, 1916 (27), *40*, 426.
Daniels (*A. L.*), *Mc. Clurg* (*N. I.*). — Influence of high temperatures and dilutes alkalies on the antineuritic proporties of food, 1919 (94), *37*, 201.
Daniels (*A. L.*), *Loughlin* (*R.*). — A deficiency in heat treated milks, 1920 (94), *44*, 381.
Delf (*E. M.*). — The antiscorbutic value of cabbage (The anti scorbutic and growth promoting properties of raw and heated cabbage, 1918 (178), *12*, 416.
Delf (*E. M.*), *Skelton* (*R. F.*). — The antiscorbutic value of cabbage (The effet of drying on the antiscorbutic and growth promoting properties of cabbage, 1918 (178), *12*, 448.
Delf (*E. M.*). — The effet of heat on the antiscorbutic accessory factor of vegetable and fruits juices, 1920 (178), *14*, 211.
Delf (*E. M.*). — Cuisson et vitamines, 1921 (160), *15*, 601.

Denton (*M.*), *Kohman*. — Feeding experiments with raw and boiled carrots, 1918 (94), *36*, 249.

Drummond (*J. C.*). — Research on the fat soluble accessory substance. Observation on its nature and properties, 1919 (178), *13*, 81.

Drummond (*J. C.*), *Cowardk* (*H.*). — Research on the fat soluble accessory substance. The effet of heat and oxigen on the nutritive value of butter, 1920 (178), *14*, 744.

Drummond (*J. C.*), *Zilva* (*S. S.*). — Preparation of cod liver oil and its effet on its vitamine value, 1922 (182), *41*, 280.

Dutcher (*R. A.*), *Harshaw* (*H. M.*), *Hall* (*J. S.*). — The effet of heat and oxydation upon the antiscorbutic vitamine, 1921 (94), *47*, 483.

Dutcher (*R. A.*). — Factors influencing the vitamine content of food, 1921 (106), *13*, 1102.

Eddy (*W. H.*), *Shelow* (*E.*), *Pease* (*R. A*). — The effet of cooking upon the antiscorbutic vitamine in cabbage, 1922 (181), *19*, 155.

Eckman (*P. F.*). — Antiscorbutic value of dehydrated fruits, 1922 (89), *78*, 635.

Ellis (*W. R.*), *Steenbock* (*H.*), *Hart* (*E. V.*). — Some observations on the stability of the antiscorbutic vitamine and its behavior to various treatements, 1921 (94), *46*, 367.

Emett (*A. D.*), *Luros* (*G. O.*). — The stability of lactalbumin toward heat, 1919 (94), *38*, 257.

— Are the antineuritic and the growth promoting water promoting vitamines the same, 1920 (94), *43*, 265.

Emmet (*A. D.*), *Stockolm* (*M.*). — The relation of the antineuritic and water soluble B vitamine to the yeast growth promoting stimulus, 1920 (94), *43*, 287.

Falk (*K. G.*), *Mc Guire* (*G.*). — Dehydrated food products. Effets of differents methods of treatements of the vitamine content. Result of drying of bananas, 1921 (13), octobre.

Funk (*C.*). — The influence of radium emanation on the activity of vitamines, 1916 (181), *14*, 9.

Givens (*M. H.*), *Mc Cluggage* (*H. B.*), (*Horne E. G. V.*). — The antiscorbutics properties of raw, dried, cooked apples and bananas, 1920 (181), *18*, 140.

Harden (*A.*), *Zilva* (*S. S.*). — A note on the susceptibility of the antisorbutic principles to alkalinity, 1918 (123), 320.

Harden (*A.*), *Robison* (*R.*). — The antiscorbutic properties of concentrated fruits juices, 1920 (178), *15*, 521.

Hart (E. B.), Steenbock (H.), Smith (D. W.). — Studies on experimental scurvy. The effet of heat on the antiscorbutic properties of some milk products, 1919 (94), *38*, 305.

Hart (E. B.), Steenbock (H.). — Ellis antiscorbitic potency of milk powders, 1921 (94), *46*, 309.

Hess (A. F.), Unger (L. T.). — Factors affecting the antiscorbutis value of food, 1919 (24), *17*, 221.

— Scurvy of the guinea pig. The effet of age, heat and reaction upon antiscorbutis food, 1919 (94), *38*, 293 et (181), *16*, 52.

— La destruction de la vitamine antiscorbutique du lait par l'action catalytique du cuivre, 1921 (181), *19*, 119.

Hess (A. F.). — The antiscorbutic vitamine, 1921 (106), *13*, 1115.

Hess (A. F.), Unger (L. T.). — The destructive effet of oxydation on the antiscorbutic vitamine, 1921 (181), *18*, 143.

Holst (A.), Frohlich (T.). — Conservation des propriétés antiscorbutiques du chou pendant la dessiccation, 1920 (119), *23*, 261.

Hess (J. H.), Moore (J. J.), Calcin (J. K.). — Experimental studies proprietary vitamines products, 1922 (89), *78*, 1441.

Hopkins (F. G.). — The effet of heat and aeration upon the fat soluble vitamine, 1920 (178), *14*, 721.

Hume (E. M.). — Investigation of the antiscorbutic value of full cream sweetened condensed milk by experiments with monkeys, 1921 (178), *15*, 163.

Johns (C. O.) Finks (A. J.). — The nutritive value of the dried yellow pea, pissum sativum, 1921 (94), *46*, XXV, proc.

Johnson (J. M.), Hopper (C. W.). — Antineuritic vitamine in skim milk powder, 1921 (165), *36*, 2037.

Johnson (J. L.). — The growth promoting properties of milk and dried milk preparations, 1921 (165), *36*, 2044.

Johnson (J. L.), Hooper (C. W.). — Comparative antiscorbutiques values of milk, 1922 (165), *37*, 989.

— The comparative antiscorbutic values of milk. Corrections to Tables, 1922 (165), *37*, 1146.

La Mer (V. K.), Campbell (H. L.), Sherman (H. C.). — The effet of temperature and of hydrogen ions concentration upon the rate of destruction of the antiscorbutic vitamine, 1921 (181), *18*, 122 ; 1923 (13), *17*, 24; 1922 (88), *44*, 172.

La Mer (V. K.). — Vitamines from the standpoint of physical chemistry, 1921 (106), *13*, 1108.

Lane Claypon (J. E.). — Observations on the influence of heating upon the nutrient value of milk as an exclusive diet for young animals, 1909 (101), *9*, 233.

Master (*H.*), *Garbutt* (*P.*). — An investigation on the methods employed in cooking vegetables. I. Dried legumes, 1918 (178), *12*, 231. II. Green vegetables. 1920 (178), *14*, 75.

Mc Clendon (*J. F.*). — Methods of extracting and concentrating vitamines B and C together with and apparatus for reducing milk, fruits juices and other fluids to a powder without destruction of the vitamines, 1921 (94), *47*, 411.

Mc Clendon (*J. F.*), *Sharp* (*P. F.*). — Determination of the pH concentration of foods during storage and separation in relation to the preservation of antiscorbutic properties, 1920 (94), *41*, IV, proc.

Mc Collum (*E V.*), *Davis* (*M*) — The cause of the loss of the nutritive efficiency of heated milk, 1915 (94), *23*, 247.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Steenboch* (*H.*). — A method for the separation of the dietary essential « fat soluble A » from butter fat. 1917 (94). *29*, XXVI, proc.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*). — A study of the dietary essential water soluble B in relation to its solubility and stability toward reagents, 1918 (94), *33*, 55.

Miller (*E. W.*). — The effet of cooking on the water soluble vitamine in carrots and navy beans, 1920 (94), *44*, 159.

Mitchell (*H. H.*). — On the identity of the water soluble growth promoting vitamine and the antineuritic vitamine, 1919 (94), 40, 399.

Murlin (*J. B.*). — Necessité de rechercher l'effet sur la teneur des aliments en vitamines des manipulations qu'ils subissent dans le commerce et le ménage, 1921 (102), *13*, 389.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — The stability of the growth propoting substance in butter fat, 1916 (94), *24*, 37.

Osborne (*T. B.*), *Leavenworth* (*Ch. S.*). — The effet of alcalies on the efficiency of the water soluble vitamine B., 1921 (94), *45*, 423.

Sekine (*A.*). — Nutritive defect of condensed milks, 1920 (118), *41*, 439.

Sherman (*H. C.*), *Rousse* (*M. E.*), *Allen* (*B.*), *Woods* (*E.*). — Growth and reproduction upon simplified food supply 1919 (181), *17*, 9.

Sherman (*H. C.*), *La Mer* (*V. K.*), *Campbell* (*H. L.*). — Antiscorbutic vitamine, 1922 (88), 178.

Shorten (*J. A.*), *Ray* (*C.*). — Anti beriberi vitamine and antiscorbutic property of sun dried vegetables, 1919 (183), *15* ; 1919 (86) Spec. Congress n° 60-78.

Simonnet (*H.*). — Sur la stabilité vis-à-vis de la chaleur des vitamines solubles dans les graisses (facteur A), 1921 (59), *9*, 436.

Smith (*E.*), *Medes* (*G.*). — Effect of heating antiscorbutic vitamine in the presence of invertase, 1921 (94), oct. 323.

Stanley (*L.*), *Wipple* (*R.*). — Preliminary report on the effect of cooking foods in the pressure cooker on the biological value of such foods, 1921 (102), *13*, 448.

Steenbock (*H.*). — Antineuritic substances from egg yolk, 1917 (94), *19*, XXVI proc.

Steenbock (*H.*), *Boutwell* (*P. W.*). — Thermostability of the fat soluble vitain plane materials, 1920 (94), *41*, 163.

Steenboch (*H.*), *Sell* (*M. T.*), *Nelson* (*E. M.*), *Buell* (*M. V.*). — The fat soluble vitamine, 1921 (94), *46*, XXXII, proc.

Steenbock (*H.*), *Sell* (*M. T.*), *Buell* (*M. V.*). — The fat soluble vitamine and yelow pigment in animal fats with some observations on its stability to saponification, 1921 (94), *47*, 89.

Steenbock (*H.*). *Jones* (*J. H.*), *Hart* (*E. B.*). — Stability of vitamines in cod liver oil, 1923 (94), XXVI, proc.

Sugiura (*K.*), *Benedict* (*S.*). — The action of radium emanation on the vitamines of yeast, 1919 (94), *39*, 421.

Vedder (*E. B.*). — The effect of neutralisation on the antiscorbutic vitamine, 1921 (130), *49*, 502.

Visco (*S.*). — Sul valore dei semi del l'Ervum Ervilia, 1921 (38), *30*, 241, 276, 379.

Zilva (*S. S.*). — The action of ozone on the fat soluble factor in fats, 1920 (178), *14*, 740.

— The action of the ultraviolets rays on the accessory foods factors, 1919 (178), *13*, 174.

— Aeration and the antiscorbutic factor, 1921 (123), 478.

— Conditions of inactivation of the accessory foods factors, 1922 (178), *16*, 42.

NATURE CHIMIQUE DES VITAMINES

Bezssonoff (*N.*). — Sur les réactions colorées des extraits antiscorbutiques et des polyphénols avec un acidephosphomolybdotungstique, 1922 (57), *4*, 83.

Chamberlain (*W. P.*), *Vedder* (*F. B.*), *Wilhiams* (*R. R.*). — A firsth contribution to the etiology of beri-beri, 1912 (184), *7*, 39.

Cooper (*E. A.*). — The préparation from the animal tissues of a substance which cures polyneuritis induced in birds by diets of polished rice, 1913 (178), *7*, 268.

— The relation of vitamine to lipoids, 1914 (178), *8*, 347.

Drummond (*J. C.*), *Funk* (*C.*). — The chemical investigation of the phosphotungstic precipitate from rice polishings, 1914 (178), *8*, 598.

— A study of the water-soluble accessory Growth promoting substance in yeast, 1917 (178), *9*, 255.

— Research on the fat soluble accessory substance. Observations on its nature and properties, 1919 (178), *13*, 81.

Drummond (*J. C.*), *Coward* (*K. H.*). — Researches on the fat soluble accessory substance. Technique, 1920 (178), *14*, 661.

Drummond (*J. C.*). — Observations on the phosphotungstates of certain bases and amino-acide, 1918 (178), *12*, 5.

Dubin (*H. E.*), *Lewi* (*M. J.*). — A stable vitamine product, 1920 (26), *159*, 362.

Dubin (*H. E.*). — The preparation of a stable vitamine product and its value in nutrition, 1920 (151), *51*, 71.

Edie E. S.), *Evans* (*W. H.*), *Moore* (*B.*), *Simpson* (*G. C. E.*), *Wobster* (*A.*). — The antineuritic bases of vegetable origin in relationship to beri-beri with a method of isolating torulin, the antineuritic base of yeast, 1912 (178), *6*, 234.

Euler (*H. V.* — Experiments with vitamin a from carrots, 1922 (30), 8.

Frænkel (*S.*), *Hager* (*J.*). — The adsorption of vitamines, 1921 (64), *126*, 265.

Frænkel (*S.*). — Further on the chemistry of vitamines, 1921 (64), *126*, 268.

Frænkel (*S.*), *Scharf* (*A.*). — Weber vitamine. Versuche über die adsorption der vitamine, 1922 (64), *127*, 265.

Frænkel (*S.*). — Weitere Versuche über die chemie der vitamine, 1922 (64), *127*, 269.

Funk (*C.*). — On the chemical nature of the substance that cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice, 1911 (111), *43*, 395.

— The preparation from yeast and certain foodstuffs of the substance, the deficiency of which occasions polyneuritis in birds, 1912-1913 (111), *45*, 75.

— The action of certain purine and pyrimidine derivatives, 1912-1913 (111), *45*, 489.

— Studien weber wachstun, 1913 (174), *88*, 352.

— Studies on beri-beri. The chemistry of the vitamine fractions from yeast and rice polishings, 1913 (111), *46*, 173.

— The nitrogenons constituents of lime juice, 1913 (178), *7*, 81.

— An attempt to estimate the vitamine fraction in milk, 1913 (178), *7*, 211.

Funk (*C.*), *Macallum* (*A. B.*). — On the chemical nature of substances from alcoholic extracts of various foodstuffs which give a color reaction with phosphotungstic and phosphomolybdie acids, 1913 (178), *7*, 356.

Funk (*C.*). — Die chemischen Determination der wachstums, 1914 (174), *92*, 13.

— Studies on growth. On the probable nature of the substance promoting growth in young animals, 1915 (94), *23*, 413.

— Results of studies on vitamines and deficiency disearses and the biochemistry of cod liver oil, 1916 (45), *4*, 306 et 308.

— The fractioning of the phosphotungstic precipitate, 1916 (45), *5*.

Harden (*A.*), *Zilva* (*S. S.*). — The differential behavior of the antineuritic and antiscorbutic factors toward adsorbents, 1918 (178), *12*, 93.

Harden (*A.*). — The alleged antineuritic properties of the alpha-hydroxy-pyridine and adenine, 1917 (178), *11*, 172.

— The antiscorbutic factor in lemon juice, 118 (178), *12*, 259.

Hart (*E. B,*), *Steenbock* (*H.*), *Lepkovsky* (*S*). — The antiscorbutic vitamine. A study of its solubility from desiccated orange juice, 1922 (94), *52*, 240.

Lamer (*V. K.*). — Les vitamines au point de vue de la chimie physique, 1921 (106), *13*, 1108.

Levine (*V. E.*), *Mc Collum* (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*). — Glacial acetic acid as a solvant for the antineuritic substance water-soluble B., 1922 (94), *53*, 7.

Myers (*C. N.*). *Voegtlin* (*C.*). — The chemical isolation of the vitamines, 1920 (94), *42*, 198.

Osborne (*T. B.*), *Wakeman* (*A.*). — Does butter fat coutain N. and P., 1915 (94), *21*, 91.

Osborne (*T. B.*). — Extraction and concentration of the water soluble vitamine from brewer's yeast, 1919 (94), *40*, 83.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*C. B*). — The extration of fat soluble vitamine from green foods, 1919 (181), *16*, 98.

Oseki (*S.*). — Du béribéri comme maladie des mammifères. Etude du point de vue chimique, 1921 (110), *1*, 6.

Seidell (*A.*). — The chemistry of the vitamines, 1920 (106), *13*, 72.

— Experiments on the insolation of the antineuritic vitamine, 1921 (106), *13*, 1111.

— Preliminary note on a stable silver vitamine compound obtained from Brewer's yeast, 1922 (*165*), 36, 665.

— Improved method fo the preparation of vitamine activated fullers' earth, 1922 (165), *37*, 801.

— Physiological test for the activity of vitamin preparation, 1922 (165), *37*, 1519.

— Isolation of vitamin, 1922 (5), *6*, Proc. 101.

Steenbock (H.), Boutwell. — The extractibility of the fat-soluble vitamine from carrots, alfalfa and velow corn by fat solvents, 1920 (94), *42*, 131.

Stephenson (M.). — A note on the differentiation of the yellow plant pigments from the fat-soluble vitamin, 1920 (178), *14*, 715.

Sugiura (K.). — A preliminary report on the preparation of antipolyneuritic substances from carrots and yeast, 1918 (94), *36*, 191.

Sullivan (M. X.), Voegtlin (C.). — The relation of the lipoïds to vitamines, 1916 (94), *24*, 17.

Suzuki, Shimamura, Odake. — 1912, Ueber orizamin.

Suzuki. — Ueber orizamin, 1912 (64), *43*, 89.

Tschirch. — Was sind die vitamine? 1920 (158), *1*, 12.

Tsukiye (S.). — Beitrage Zur kenntnis des vitamins (B) nebst Darstellungs-methode, 1922 (64), *131*, 124.

Vedder (E B.), Williams (R. R.). — Concerning the beriberi preventing substances or vitamines contained in rice polishings, 1913 (184), *8*, B, 175.

Wells (A. H.). — Preparation de l'extrait de son de riz tikitiki pour le traitement du béribéri, 1921 (184), *19*, 67.

Williams (R. R.). — The chemical nature of the vitamines I. antineuritic preperties of the antineuritic substances, 1916 (94), *25*, 437.

Williams (R. R.), Seidell (A.). — The chemical nature of the vitamines. II. Isomerism in natural antineuritic substances, 1916 (*94*), 26, 431.

Williams (R. R.). — The chemicalnature of the vitamines. III. The structure of the curative modifications of the hydroxypyridines, 1916 (181), *14*, 25 ; 1917 (94), *29*, 495.

— Vitamines from the standpoint of structural chemistry, 1921 (106), *13*, 1107.

Zilva (S. S.). — The extraction of the fat-soluble factor of cabbaye and carrot by solvents, 1920 (178), *14*, 494.

Zilva (*S. S.*), *Miura*. — The differential dialysis of the antineuritic and the antiscorbutic factors, 1921 (178), *15*, 422.

DISTRIBUTION DES VITAMINES

Appleton (*V. B.*). — Spruce bear as an antiscorbutic, 1921 (102), *13*, 604.

Barnes (*R. E.*), *Hume* (*E. M.*). — Comparison between the antiscorbutic properties of fresh, heated and dried cow's milk, 1919 (123), 2, 323.

Barnes (*R. E.*). — Relative antiscorbutic value of fresh, dried and heated milk, 1919 (178), *13*, 306.

Byfield (*A. H.*), *Daniels* (*A. L.*), *Loughlin* (*R.*). — The antineuritic and growth stimulating properties of orange juice, 1920 (24), *19*, 349.

Campbell (*M. E. D.*), *Chick* (*H.*). — The antiscorbutic and growth promoting value of canned vegetables, 1919 (123), 2, 320.

Cajori (*F. A.*). — The nutritive value of some nuts, 1920 (181), 78.

— Some nutritive properties of nuts, their proteins and content of water-soluble vitamine, 1920 (95), *43*, 583.

Chick (*H.*), *Hume* (*E. M.*). — The distribution among foodstuffs of the substances required for prevention of beri-beri and scurvy, 1917 (90), *29*, 121.

Chick (*H.*). — The distribution in wheat rice and maize grains of the substance the deficiency of which in a diet causes polyneuritis in birds and beri-beri in man, 1917 (142), *90* B, 44.

Chick (*H.*), *Smith* (*A.*). — The relative content of antiscorbutic principle in lemons and limes, 1918 (123), II, 765.

Chick (*H.*), *Rhodes* (*M.*). — An investigation of the antiscorbutic value of raw juices of root vegetables, 1918 (123), 2, 774.

Chicks (*H.*), *Hume* (*E. M.*), *Skelton* (*R. F.*). — The antiscorbutic value of cow's milk, 1918 (178), *12*, 131.

— The antiscorbutic value of some Indian dried fruits, 1919 (123), 1, 322.

Chick (*H.*), *Delf* (*E. M.*). — The antiscorbutic value of dry and germinated seeds, 1919 (178), *13*, 199.

Cooper (*E. A*). — On the protective and curative properties of certain foodstuffs, 1912 (102), *12*, 436; 1914, *14*, 12.

— The preparation from the animal tissues of a substance which cures polyneuritis induced en birds by diets of polished rice, 1913 (178), *7*, 268.

— The curative action of autolysed yeast against avian polyneuritis, 1914 (178), *8*, 250.

— The presence of vitamine A in the peel of common citrous fruits, 1921 (181), *18*, 243.

Damon (*S. R.*). — The distribution of vitamin B., 1922 (89), *79*, 128.

Daniels (*A.*), *Nichols*. — The nutritive value of the soy bean, 1917 (94), *32*, 91.

Daniels (*A.*), *Longhlin* (*R.*). — Feeding experiments with peanuts, 1918 (94), *33*, 295.

Daniels (*A.*). — Note on the fat soluble growth promoting substance in lard and corton seed oil, 1921 (94), *42*, 359.

Davis (*M.*). — Studies in nutrition and observation on vitamine content of foods, 1920 (102), *12*, 206 et 209.

Delf (*E. M.*). — Distribution of vitamines in plants, 1920 (152), *17*, 12.

Denton et Kohman. — 1918 (94), *36*, 249.

Drummond (*J. C.*), *Coward* (*K. H.*), *Watson* (*A. F.*). — Recherches on vitamin A. Notes on the factors influencing the value of milk and butter as sources of vitamin A., 1920, *15*, 540.

Drummond (*J. C.*), *Coward* (*K. H.*). — Researches on the fat-soluble accessory substance. Nuts as a source of vitamine A, 1920 (178), *14*, 665.

Drummond (*J. C.*). — Researches on the fat-soluble accessory substance. The nutritive value of animal and vegetable oils and fats considered in relation to their color, 1920 (178), *14*, 668.

Drummond (*J. C.*), *Golding* (*J.*), *Zilva* (*S. S.*), *Coward* (*K. H*). — The nutritive value of lard, 1920 (178), *14*, 742.

Drummont (*J. C.*). — Facteurs influençant la valeur nutritive du saindoux et de ses succédanés, 1921 (182), *40*, 81.

Drummont (*J C.*), *Zilva* (*S. S.*). — Nutritive value of edible oils and fats, 1922 (182), *41*, 125.

Drummond (*J. C.*), *Zilva* (*S. S.*), *Coward* (*K. H.*). — The origin of the vitamin A in fish oils and fish liver oils, 1922 (178), *16*, 518.

Dunham (*G. C.*). — The water soluble B vitamine content of certain vegetables, 1921 (130), *48*, 223.

Dutcher (*R. A.*). — Observations on the curative properties o honey, nectar and corn pollen in avian polyneuritis, 1918, (94), *36*, 551.

Dutcher (*R. A.*), *Parsons* (*E. M.*), *Biester* (*A.*). — The antiscorbutic properties of raw lean beef, 1919 (151), *1*, 184.

Dutcher (*R. A.*). — The antiscorbutic properties of raw beef, 1920 (94), *42*, 301.

Dutcher (*R. A.*), *Pierson* (*E. M.*). — Rhubarb as an antiscorbutic, 1920 (151), *51*, 70.

Dutcher (*A.*). — Factors influencing the vitamine content of foods, 1921 (106).

Eckman (*P. F.*). — Antiscorbutic value of de hydrated fruits, 1922 (89), 78, 365.

Eddy (*W. H.*). — The isolation of a growth producing substance from sheep pancreas, 1916 (94), 27, 113.

— Further observations on pancreas vitamine, 1917 (181), *14*, 164.

Eddy (*W. H.*), *Stevenson* (*H. C.*). — Studies in the vitamine content, 1920 (94), 43, 295.

Emmett (*A. D.*), *Luros* (*G. O.*). — The absence of fat soluble A vitamine in certain ductless glands, 1919 (94), *38*, 441.

Faber (*H. K.*). — A study of the antiscorbutic value of honey, 1920 (94), *43*, 113.

Finks (*A. J.*), *Johns* (*C. O.*). — Studies on nutrition. The nutritive value of the proteins of tomato seed press cake, 1921 (11), *56*, 404.

Funk (*C.*), *Macallum*. — The comparative value of lard and but ter fat in growth, 1916 (94), *27*, 51.

Gerstenberger (*H. J.*). — Du potage au malt comme antiscorbutique, 1921 (24), *21*, 315.

Ghose (*S. N.*). — The examination of some Indian foodstuffs for their vitamine content, 1922 (178), *16*, 35.

Gibson. — The protective power of normal human milk against polynouritis gallinarum, 1913 (184), *8 B*, 469.

Givens (*H. H.*), *Mc Cluggage* (*H. B.*). — The antiscorbutic properties of fruits. An experimental study of dried orange juice, 1919 (24), *18*, 30.

— The antiscorbutic properties of fruits. An experimental study of raw and dried tomatoes, 1919 (94), *37*, 253; 1918 (181), *16*, 2.

— Antiscorbutic properties of vegetables. An experimenta study of raw and dried postato, 1920 (94), *42*, 491.

— The antiscorbutic properties of dehydrated meat, 1920 (151), *51*, 273.

Green (*H. H.*). — Antineuritic hormone. Maize vitamine, 1918 (152), *14*, 483, 519.

— The deficiency aspect of maize products. The quantitative relation between the antineuritic value of a diet and the onset of polyneuritis 5° et 6° Rep. of Vet. Res. Dep. Agr. U. S. A., 1918.

Greig (*E. D. W.*). — Antiberiberi vitamine in ground nut meal biscuits, 1918 (86), *6*, 143.

Halliburton (*W. D.*), *Drummond* (*J. C.*). — The nutrition value of margarines and butter substitutes with reference to their content of the fat soluble accessory substances, 1917 (111), *51*, 235.

Harden (*A.*), *Zilva* (*S. S.*). — Absence de vitamine B dans la bière, 1918 (104), *24*, 197.

Hawk (*P. B.*), *Simth* (*C. A.*), *Berghein* (*O.*). — The vitamine content of honey and honey comb, 1921 (185), *45*, 339.

Heaton (*T. B.*). — On the vitamin D., 1922 (178), *16*, 801.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. E.*). — Canned tomatoes as an antiscorbutic, 1918 (181), *16*, 1.

— The scurvy of guinea pigs. The effect of addition of fruits and vegetables to the dietary, 1918 (94), *35*, 487.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*F. C.*), *Supplee* (*G. C*). -- The relation of fodder to the antiscorbutic potency and salt content of milk, 1920 (181), *18*, 39 et 1920 (94), *45*, 229.

Hopkins (*F. C.*). — A note on the vitamine content of milk, 1920 (178), *14*, 7.

Hume (*E. M.*). — Comparison of the growth promoting properties for guinea-pigs of certain diets consisting of natural foodstuffs, 1921 (178), *15*, 30.

Jansen (*B. C. P.*). — Fat soluble vitamine in coconut oil, 1920 (84), *58*, 173.

— On the vitamine amount of extract of rice bran and the methods of estimating it, 1920 (126), *22*, 49.

Jephcott (*H.*), *Bacharach* (*A. L.*). — The antiscorbutic value of dried milk, 1921, *15*, 129.

Johnson (*J. M.*), *Hooper* (*C. W.*). — Antineuritic Vitamine in skim milk powder, 1921 (165), *36*, 2037.

Johnson (*J. M.*). — The growth promoting properties of milk and dried milk preparations, 1921 (165), *36*, 2044.

Kennedy (*C.*), *Dutcher* (*R. A.*). — The influence of the diet of the cow upon the quantity of vitamins A and B in the milk, 1922 (94), *50*, 33.

Koga (*T.*). — Propriétés antiscorbutiques de quelques aliments au Japon, 1920 (55).

Lang (*J.*). — Vitamines et huile de foie de morue, 1921 (154), *59*, 501.

Lax (*H.*). — The accessory food factors in cod liver oil, 1921 (64), 125, 265.

Lewis (*H. B.*). — The antiscorbutic value of the banana, 1919 (94), *40*, 60.

Lüers (*H.*). — Nutritive importance of beer extract, 1921 (170), 143 et 152.

Mackenzie-Wallis (*R. R.*). — Food value of the ground nut (arachis), 1918 (86), *6*, 45.

Mattei (*P.*). — Di Cofee and vitamins, 1920 (135), *27*, 1101 (in (177), *16*, 2351).

Mattill (*H. A.*). — The nutritive properties of milk witk special reference to growth and reproduction in the white mouse, 1920 (94), *44*, 137 et 1921 (181), *18*, 242.

Mc Clendon (*J. F.*), *Cole* (*W. C. C.*), *Engstrand* (*O.*), *Middlekauff* (*J. E.*). — The effet of malt and malt extracts on scurvy and on the alkaline reserve of the blood, 1919 (94), *40*, 243.

Mc Collum (*E. V.*), *Davis* (*M.*). — The influence of certain vegetable fats ou growth, 1915 (94), *21*, 179.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Pitz* (*W.*). — The distribution of the fat soluble A in the naturally occurring foodstuffs, 1916 (181), *13*, 129.

— The relation of the unidentified dietary factors fat soluble A and water-soluble B of the diet to the growth promoting properties of milk, 1916 (94), *27*, 33.

— The vegetarian diet in the light of our present knowledge and the distribution in plants of fat-soluble A., 1916 (186), *41*, 333, 361, 374.

Mc Collum (*E. V.*). — The supplementary dietary relations among our natural foodstuffs, 1917 (89), *68*, 1379.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Parsons*. — The dietary properties of the potato, 1918 (94), *36*, 197.

— The dietary properties of the pea, 1919 (94), *37*, 287.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Pitz* (*W.*). — The nature of the dietary deficiences of the wheat embryo, 1916 (94), *25*, 105.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Parsons* (*H. T.*). — Supplementary protein values in foods, 1921 (94), *47*, 111, 139, 175, 207, 235.

Mallon (*M. G.*), *Clark* (*M.*). — Vitamin content of lard obtained from hogs on a control ration, 1922 (94), *54*, 763.

Orton (*C. R.*), *Mc Collum* (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*). — Observations on the presence of the antineuritic substance water-soluble B in chlorophyll-free plants, 1922 (94), *53*, 1.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — Nutritive factors in animal tissues, 1917 (94), *32*, 309 et *34*, 17.

— The use the soy bean as food, 1917 (32), 369.

— Some new constituents of milk, 1918 (94), *33*, 243.

— Milk as a source of water-soluble vitamin, 1918 (94), *34*, 537.

— The vitamine in green foods, 1919 (94), *37*, 187.

— Nutritive factors in plant tissues. The distribution of water-soluble vitamin, 1919 (94), *39*, 29.

— Further observations on the distribution of water-soluble vitamin, 1920 (94), *41*, 451.

— Fat soluble vitamin of green foods, 1920 (94), *41*, VII, Proc.

— Milk as a source of water-soluble vitamin, 1920 (94), *41*, 515.

— Nutritive factors in plant tissues. Fat soluble vitamin, 1920 (94), *41*, 549.

— The occurrence of water-soluble vitamin in source common fruits, 1920 (94), *42*, 465.

— Do fruits contain water-soluble B ? 1919 (181), *17*, 46.

— The food value of soy bean products, 1917 (181), *16*, 174.

— Further observations on the nutritive factors in animal tissues, 1918 (181), *15*, 71.

— The influence od beef-fat on growth, 1916 (181), *12*, 92.

— The use of cotton-seed as food, 1917 (94), *29*, 289.

— Milk as a source of water-soluble vitamine, 1922 (178), *16*, 363.

Osborne (*T. B.*), *Wakeman* (*A. J.*), *Leavenworth* (*Ch. S.*). — The water-soluble constituents of the alfalfa plant, 1922 (94), *53*, 411.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — Vitamin A in oranges, 1922 (181), *19*, 187.

— Further observations on the occurrence of vitamin B, 1922 (181), *19*, 291 et 1922 (89), *78*, 1121.

Palmer (*L. S.*), *Eckles*, — Chemical physiological relation of pigment of milk fat to carotin and xantophyll of green plants, 1914 (94), *17*, 191.

— The pigments of the body fat, corpus luteum and the skin secretions of the blood serum, 1914 (94), *17*, 223.

— The fate of carotin and xanthophyll during digestion, 1914 (94), *17*, 237.

— The pigments of the human milk fat, 1914 (94), *17*, 245.

Palmer (*L. S.*), *Cooledge*, *Lactochrome*. — The yelow pigment of milk whey; its probable identity with urochrome, the specific yelow pigment of normal urine, 1914 (94), *14*, 251.

Palmer (*L. S.*). — Xanthophyll, the principal natural yelow pigment of the egg yolk, body fat and blood serum of the hen, 1915 (94), *18*, 23.

— The physiological relation of the pigment to the xanthophyll of plants, 1915 (94), *17*, 261.

— The physiological relation of plants carotinoids to the carotinoids of the cow, horse, sheep, goat, pig, hen, 1916 (94), *27*, 22.

Palmer (*L. S*), *Kempster*. — The relation of plant carotinoids to growth, fecundity and reproduction of fowls, 1919 (94), *39*, 299.

— The physiological relation between fecundity and the natural yellow pigmentation of certain breeds of fowls, 1919 (94), *39*, 313.

— The influence of certain feeds and certain pigments on the color of egg yolk and body fat of fowls, 1919 (94), *39*, 331.

— Carotinoids and fat soluble vitamine, 1919 (151), *50*, 1 et 501.

Palmer (*L. S.*), *Cornelia* (*K.*). — The relation of plant carotinoids to growth and reproduction of albino rats, 1921 (94), *46*, 559.

Petragnani (*G.*). — Destructive action of heat on vitamins, 1921, (144), *75*, 423.

— Restoration of the nutritive value of corn held for two hours in a moist atmosphere at 133°9. Confirmation of the incomplete inactivating action of dry heat, 1921 (144) *75*, 423.

Richardson (*W. D.*), *Green*. — Nutrition investigations upon cotton-seed meal, 1916 (94), *25*, 307; 1917 (94), *31*, 243 et 379.

Richardson (*W. D.*). — La théorie des vitamines et l'industrie des oléomargarines, 1921 in (13), *16*, 27.

Rose (*M. S.*), *Macleod* (*G.*). — The almond as a source of the a vitamin, 1922 (181), *19*, 391.

Rosenau (*M. J.*). — Vitamines of the milk, 1921 (54), *184*, 455.

Rosenheim (*O.*), *Drummond* (*J. C.*). — Lipochrome pigments and fat soluble vitam., 1920 (123), 862.

Santos (*F. O.*). — Some plant sources of vitamins B and C., 1922 (185), *59*, 310 et 1921 (181), *19*, 2.

Seaman (*E. C.*). — The influence of an alcoholic extract of the thyroid gland upon polyneuritic pigeons and the metamorphosis of tadpoles, 1920 (186) 101.

Seidell (*A.*). — The vitamine content of brewer's yeast, 1917 (94), *29*, 145.

Sekine (*H.*). — Vitamine A in fish oils, 1920 (118), *41*, 439.

Shorten (*J. A.*), *Ray* (*C. B.*). — The antiscorbutic and antiberiberi properties of certain sundried vegetables, 1921 (178), *15*, 19.

Simonnet (*H.*). — La valeur nutritive du saindoux en tant que vecteur de facteur A, 1921 (59), *9*, 388.

— L'analyse biologique du lait au point de vue des vitamines, 1922 (59), *10*, 125.

Smith (*A. H.*). — Meat and scurvy, 1918 (123), 813; (90), *32*, 188.

Smith (*C. A.*), *Bergeim* (*O.*), *Hawk* (*P. B.*). — The antiscorbutic potency of strawberries, 1921 (181), *19*, 22.

Stammers (*A. D.*). — Feeding experiments in connection with vitamins A and B. I. The value of steam distilled Palmkernel oil as o control fat. II. Wheat bran as a source of vitamins A and B, 1920 (178), *15*, 438.

— The fat soluble vitamin conten' of oils, 1920 (53), 919.

— Milk and the growth promoting vitamin. The vitamin A content of refined cod liver oil, 1922 (178), *16*, 659.

Steenbock (*H.*). — 1917 (94), *29*, XXVII proc.

Steenbock (*H.*), *Kent*, *Gross*. — The dictary qualities of barley, 1918 (94), *35*, 61.

Steenbock (*H.*), *Boutwell* (*P. W.*), *Kent*. — Fat soluble vitamine 1918, *35*, 517.

Steenbock (*H.*), *Gross* (*F. G.*). — The fat soluble vitamine content of roots together with some observations on their water soluble content, 1919 (94), *40*, 501.

Steenbock (*H.*), *Boutwell* (*P. W.*). — The comparative nutritive value of white and yelow maizes, 1920 (94), *41*, 81.

Steenbock (*H.*), *Gross* (*F. G.*). — The fat soluble vitamine content of green plant tissues together with some observations on their water soluble vitamine content, 1920 (94), *41*, 149.

Steenbock (*H.*), *Botwell* (*P. W.*), *Kent*. — A correlation on the occurence of the fat soluble vitamine, 1920 (94), *41*, XII proc.

Steenbock (*H.*). — White corn and yellow corn, 1919 (151), *50*, 1293.

Steenbock (*H.*), *Sell* (*M. T.*), *Boutwell* (*P. W.*). — The fat soluble vitamine content of peas in relation to their pigmentation, 1921 (94), *47*, 303.

Steenbock (*H.*), *Sell* (*M. T.*). — Further observations on the occurence of fat soluble vitamine with yelow plant pigments, 1922 (94), *51*, 63.

Sugiura (*A. D.*), *Benedict* (*S.*). — The nutritive value of the banana, 1918 (94), *36*, 171 et 1919 (94), *39*, 449.

Sullivan (*M. X.*), *Voegtlin* (*C.*). — The distribution in foods of the so-called vitamines and their isolation, 1916 (94), *24*, 16.

Swoboda (*F. K.*). — A quantitative method for the determination of vitamine in connection with determinations of vitamines in glandular and other tissues, 1920 (94), *44*, 531.

Tozer (*F. M.*), *Delf* (*E. M.*). — The antiscorbutic value of cabbage, 1918 (178), *12*, 416.

Trigg (*C. W.*). — Tea, coffee and vitamins, 1922 (161), *43*, 201.

Van der Walle (*N.*). — The presence of the antineuritic and antiscorbutic vitamins in urine, 1922 (178), *16*, 713.

Voegtlin (*C.*), *Myers* (*C. N.*). — Distribution of the antineuritic vitamine in the wheat and corn kernel, 1919 (185), *48*, 504; 1920 (94), *41*, X proc.

Voegtlin (*C.*), *Lake*, *Myers* (*C. N.*). — The dietary deficiency of cereal foods with reference to their content in antineuritic vitamine, 1918 (165), *33*, 647.

Wheeler. — Protein free milk factor, 1913 (97).

Whipple (*B. K.*). — The water soluble B in cabbage and onion, 1920 (94), *44*, 175.

Wiltshire (*H. W.*). — Value of germinated beans in the treatement of scurvy, 1918 (123).

Wright (*S.*). — A study of the combined action of raw cow's milk and orange juice as antiscorbutic substances, 1920 (178), *14*, 695.

Zilva (*S. S.*), *Miura* (*M.*). — Note sur l'activité relative du facteur soluble dans les graisses de l'huile de foie de morue et du beurre, 1921 (123), 323.

Zilva (*S. S.*), *Drummond* (*J. C.*). — Vitamin A content of oils prepared from livers of the cod, coal-fish and haddock. 1921 (123), 753.

— Fish liver oil and other highly potent sources of vitamin A, 1922 (123), 1243.

TECHNIQUE DES EXPÉRIENCES SUR L'AVITAMINOSE

Bidaut. — Sur la pénétration de la chaleur dans les boîtes de conserves pendant la stérilisation.

Bond (*M.*). — A modification of basal diets for rats feeding experiments, 1922 (178), *16*, 479.

Chick (*H.*), *Hume* (*E. M.*). — Note on the importance of accurate and quantitative measurements in experimental work on nutrition and accessory food factors, 1919 (94), *39*, 203.

Delf (*E. M.*). — Methods used in the detection and investigation of vitamins, 1921 (95), *21*, 178.

Drummond (*J. C.*), *Coward* (*K. H.*). — Researches on the fat soluble accessory substance. Technique, 1920 (178), *14*, 661.

Drummond (*J. C.*), *Watson* (*A. F.*). — The testing of foodstuffs for vitamins, 1922 (1), *47*, 235.

Drummond (*J. C.*), *Coward* (*K. H.*). — Technique for carring out feeding test for vitamin A. 1920 (186), *14*, 661.

Eddy (*W. H.*). — The vitamine manual. Williams et Wilkins Co. Balt. 1921.

Emmett (*A. D.*). — Standardized methods for the study of vitamines, 1921 (106) *13*, 1104.

Ferry (*E. L.*). — Nutrition experiments with rats, 1920 (107), *5*, 735.

Levine (*V. E.*), *Mc Collum* (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*). — Glacial acetic acid as a solvant for the antineuritic substance water soluble B., 1922 (94).

Mc Collum (*E. V.*), *Davis* (*M.*). — Nutrition with purified food substances, 1915 (94), *20*, 641.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Shipley* (*P. G.*), *Park* (*E. A.*). — Conditions which must be fulfilled in preparing animals for testing the antirachitic effect of individual foodstuffs, 1922 (51), *33*, 296.

Mitchel (*H. H.*), *Nelson.* — The preparation of protein free milk, 1915 (94), *23*, 459.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — The growth of rats upon diets of isolated food substances, 1918 (178), *10*, 534.

Osborne (*T. B.*), *Wakeman* (*A. J.*), *Ferry* (*E.*). — Preparation of protein free from water soluble vitamin, 1919 (94), *39*, 35.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — A critique of experiments with diets free from fat soluble vitamin, 1921 (94), *45*, 277.

Penau (*H.*), *Simonnet* (*H.*). — Régimes carencés en facteur liposoluble A. Importance des matières albuminoïdes utilisées, 1922 (57), *4*, 192.

Portier (*P.*), *Randoin* (*Mme L.*). — Sur la technique des expériences d'avitaminose par stérilisation, 1919 (69), *82*, 990.

Sherman (*H. C.*), *Rouse* (*M. E.*), *Allen* (*B.*), *Woods* (*F.*). — Growth and reproduction upon simplified food supply, 1919 (181), *17*, 9.

Sherman (*H. C.*), *La Mer* (*V. C.*), *Campbell* (*H. C.*). — Quantitative determination of antiscorbutic vitamin, 1922 (88), *44*, 165.

Zilva (*S. S.*), *Miura* (*M.*). — The quantitative estimation of the fat soluble factor, 1920 (178), *14*, 654.

BESOINS EN VITAMINES DANS L'ÉCHELLE DES ÊTRES VIVANTS

Bactéries

Agulhon et Legroux. — Contrib. à l'étude des vitam. utilisables à la culture des microorganismes ; application au bacille de l'influenza (b. de Pffeifer), 1918 (189), *167*, 597.

Allen. — 1910 (123,1), 1263.

Avery (*O. T.*), *Morgan* (*H. J.*). — The effect of the accessory substances of plants tissues upon growth of bacteria, 1921 (181), *19*, 113.

Ayres (*S. H.*), *Mudge* (*T. S.*). — Vitamines in relation to the growth of the streptococcus, 1922 (93), *7*, 449.

Blohm (*G. J. S.*), *Santesson* (*C. G.*), *Euler* (*H. V.*). — Vitamin B and Biocatalyseurs, 1921 (30), *8*, 1.

Bottomley (*W. B.*). — Some accessory factors in plant growth and nutrition, 1914 (142), *88 B*, 237.

— A bacterial test for plant food. accessories (auximones), 1915 (142), *89 B*, 120.

— The effect of notrogen-fixing organisms and nucleic acid derivatives on plant growth, 1920 (142), *91 B*, 83.

Cantani (*A.*). — Ueber das Wachstum des Influenzabacillus auf hamoglobinfreien Nahrboden, 1901 (171), *36*, 29.

Cole (*S. W.*), *Lloyd* (*D. J.*). — The preparation of solid and liquid media for the cultivation of the gonococcus, 1916 (112), *21*, 267.

Cooper (*E. A.*). — 1914 (101), *14*, 20.

Cordon (*M. H.*), *Hyne* (*L. C. M.*), *Flack* (*M.*). — An experimental study of the cultural requirements of the meningococcus, 1916 (53), 678.

Damon (*S. R.*). — Bacteria as a source of the water soluble B vitamine, 1921 (94), *48*, 33.

Davis (*D. J.*). — Food accessory factors in bacterial culture with special reference to hemophilic bacilli, 1917 (105), *21*, 392.

— Food accessory factors in bacterial growth. Further observation on the growth of Pfeiffer's bacillus (b. influenzae), 1921 (105), *29*, 171 et (89), *77*, 683.

— The « satellite » or symbiosis phenomenon of Pfeiffer's bacillus (b. influenzae), 1921 (105), *29*, 178.

— The accessory factors in bacterial growth. The value of the satellite or symbiosis phenomenon for the classification of hemophilic bacteria, 1921 (105), *29*, 187.

Doryland (*C. J. T.*). — 1916 (93), *1*, 135.

Eijkman (*C.*), *Hoogenhuize* (*C. J. C.*), *v. Dorks* (*T. J. G.*). — The vitamin content of microorganisms in relation to the composition of the culture medium, 1922 (94), *50*, 311.

Erikson (*M.*), *Albert* (*H.*). — Cultivation of the gonococcus, 1922 (105), *30*, 268.

Fildes (*P.*). — The nature of the effect of blood pigment upon the growth of b. influenzae, 1921 (50), *2*, 16.

Flack (*M.*). — Note on the constituent of the peaflour augmenting growth of the meningococcus on the trypagar medium, 1916 (53), 11, 682.

Freedman (*L.*), *Funk* (*C.*). — The vitamine requirements of certains yeast and bacteria, 1922 (181), *19*, 198.

Funk (*C.*), *Dubin* (*H. E.*). — Vitamine requirements of certain yeast and bacteria, 1921 (94), *48*, 437.

Givens (*M. H.*), *Hoffman* (*G. L.*). — Preliminary observation on the relation of bacteria tho experimental scurvy in guinea-pigs, 1920 (94), *41*, XXXIII, proc.

Ghon (A.), *Preyss* (*W*). *v.* — Studien zur Biologie des Influenza-bacilius, 1902 (65), *32*, 90 ; 1905 (65), *35*, 531.

Grassberger. — 1897 (171), *35*, 453.

Hammerschmidt (*J.*). — Ueber der Erreger der Koch-Werkschen Konjunktivitis, 1921 (129), *68*, 1246.

Howard Mueller (*J.*). — Growth determining substances in bacteriological culture media, 1921 (181), *18*, 225.

— Studies on cultural requirements of bacteria, 1922 (93), *7*, 309, 325.

Jenkins (*C. E.*). — Further note on the cultivation of gonococcus, 1922 (112), *25*, 105.

Kaneko (*R.*). — Zur kultur der Spirochæta icterohemorrhagie und der Spirochæta hebdomalis, 1921 (65), *87*, 345.

Kliger. — Growth accessory substances for pathogenic bacteria in animal tissues, 1919 (98), *30*, 31.

Leichtentritt (*B.*). — Die Bedentung akzessorischer Nahrstoffe fur das Bakterienwachtum, 1921 (122), *58*, 631.

Llyod (*C. J.*). — On vitamines, amino acids and other factors involved in the growth of meningococcus, 1916 (112), *21*, 113

Lyon (*T. L.*), *Wilson* (*J. K.*). — Liberation of organic matter by roots of growing plants, 1921, Cornell Exp. Sta. Mem., 40.

Luersen (*A.*). — Beitrage zur Biologie des Influenzabacillus, 1904 (65), *35*, 434.

Meunier. — 1898 (157), *18*, 268.

M'Leod (*J. W.*), *Wyon* (*C. A.*). — The supposed importance of vitamines in promoting bacterial growth, 1921 (112), *24*, 205.

Mockeridge (*F. A.*). — Some effects of growth promoting substances auximones on the soil organisms concerned in the nitrogen cycle, 1917 (142), *89*, 508.

Neisser (*M.*). — Ueber die Symbiose des Influenzabacillus, 1903 (72), *29*, 462.

Olsen. — 1920 (95, *85*, 12.

Pacini et Russell. — The presence of a growth producing substance in cultures of typhoid bacilli, 1918 (94), *34*, 43.

Parker Hitchens (*A.*). — The production of yeast vitamine for the cultivation of bacteria, 1922 (5), *6*, 35.

Petterson (*A.*). — A now culture medium particularly suitable for the growth of gonococci, 1920 (72), *46*, 1385.

Pfeiffer. — 1893 (171), *13*, 375.

Povitzky (*O.*), *Denny* (*H.*). — Further studies on grouping of Influenza bacilli, 1921 (103), *6*, 65.

Putnam (*J. J.*), *Gay* (*D. M.*). — Behavior of the influenza bacillus in mixed cultures on hemoglobin free medium, 1920 (109), *42*, 1.

Rivers (*T. H.*), *Poole* (*A. K.*). — Growth requirements of Influenza bacilli, 1921 (51), *32*, 202.

Rivers T. H.). — Further observations on the growth requirements of certain so-called hemophilic bacilli, 1922 (5), *6*, 3.

— Growth of a hemophilic bacillus on media containing only a autoclave stable stubstance as an accessory factor, 1922 (51). *33*, 149.

— Influenza-like bacilli. Growth of Influenza-like bacilli on media containing only an autoclave labile substance as an accessory food factor, 1922 (51). *33*, 429.

Shearer (*C.*). — On the presence of an accessory food factor in the nasal secretion and its action on the growth of meningococcus and other pathogenic bacteria, 1917 (123), *1*, 56.

Sherman (*J. M.*), *Albus* (*W. R.*). — The cultivation of certain of the lactobacilli, 1922 (5). *6*, 17.

Terada (*M.*). — A substance in blood essential for the culture of influenza bacillus, 1921 (110), *1*, 4.

Thjotta (*T.*), *Avery* (*O. T.*). — Plant tissues as a source of growth accessory substances in the cultivation of bacillus Influenzae, 1921 (98), *34*, 455.

— Growth accessory substances in the nutrition of bacteria, 1921 (181), *18*, 197.

Tocunaga (*H.*). — The biology of Influenza bacilli. 1920 (72), *46*, 1357.

Weill (*E.*), *Arloing* (*F.*), *Dufort* (*A.*). — Essai de traitement de la carence du pigeon par des cultures mortes ou vivantes de microbes intestinaux, 1922 (69), 10 juin, 51.

Williams (*A. W.*), *Povitzky* (*O. R.*). — Growth of B Influenzae without the presence of hemoglobin., 1921 (109). *42*, 405.

— Growth requirements of B Influenzae, 1922 (5), *5*, 34.

Wilson (*J. K.*). —Influence of higher plants on bacteria, 1922 (5), *6*, 40.

Wollmann (*E*). — Sur le rôle des microorganismes dans la production de vitamines, 1921 (69), *85*, 801.

Wollmann (*E.*), *Vagliano* (*M.*). — Sur le rôle des microoganismes dans la production de vitamines. Recherches sur la production de vitamines de croissance par le bacille bulgare et l'Amylomucor B, 1922 (69), *86*, 832.

Itano (*A.*). — Influenza of vitamin B and nucleic acid on Azotobacter, 1922 (5), *6*. 16.

Jordan (*E. O.*). — 1919 (89), *72*, 1542.

CHAMPIGNONS

Amand (*A.*). — 1904. La Cellule, *21*, 329.

Bachmann (*F.*). — Vitamine requirements of certains yeasts, 1919 (94), *39*, 235.

Biourge (*J. H.*). — La notion du « bios », 1921 (69), *85*, 254.

Bitting (*K. G.*). — Effet de certains agents sur le développement de quelques moisissures, 1920 (81), *177*.

Clark (*M. A.*). — 1922 (113), *26*, 42.

Delsoo. — Purification du bios de Wildiers. La cellule, 1906, *23*, 359.

Eddy (*W. H*), *Heft* (*H. L.*), *Stevenson* (*H. C.*), *Johnson* (*R.*). — The yeast test as a mesure of vitamines content., 1921 (94), *47*, 249 et (181), *18*, 138.

Eddy (*W. H.*), *Heft* (*H. L.*), *Sevenson* (*H. C.*). — A reply to Fulmer, Nelson and Shervood concerning médium F, 1920 (94), *51*, 83.

Eijkmann (*C.*), *Hoogenhuzie* (*C. J. C. V.*), *Derks* (*T.J.C.*). — The vitamin content of microoganisme to the composition of the culture medium, 1922 (94), *50*, 311.

Emmett (*A. D.*), *Stockholm* (*M.*). — The relation of the antineuritic water soluble B vitamine to the yeast growth promoting stimulus, 1920 (94), *43*, 287.

Euler (*H. V.*), *Pettersson* (*A.*). — Vitamin B and coenzymes, 1921 (174), *114*, 4.

Fleming (*W. D.*). — Vitamine content of rice by yeast method. Organic nitrogen as a possible factor in the stimulation of yeast, 1921 (64), *49*, 119

Frankel (*S.*), *Hager* (*J.*) — Uber die Garbeschleunigung durch. Extracte tierischer organe, 1922 (64), *127*, 189.

Fraenkel (*S.*), *Hager* (*J.*), *Scharf* (*A.*). — Ueber garungsbeschleunigende. Extracte aus Pflauzen, 1922 (64), *127*, 227.

Fulmer (*E. I.*), *Nelson* (*V.E.*). — Water soluble B and bios in yeast growth, 1922 (64), *51*, 77.

Fulmer (*E. I.*), *Nelson* (*V.E.*), *Sherwood* (*F.E.*). — Nutritional requirements of yeast. The role of vitamines in the growth of yeast, 1921 (88), *43*, 185.

— Nutritional requirements of yeast. The effect of the composition of the medium on the growth of the yeast, 1921 (88), *43*, 191.

Funk (*C.*), *Dubin* (*H.E.*). — A test for antiberiberi vitamine and its pratical application, 1920 (94), *44*, 487.

— Vitamine requirements of certain yeast and bacteria, 1921 (94), *48*, 437.

— Experiments on the quantitative and the qualitative test fo, the antiberiberi vitamine, 1920 (181), *17*, 175.

Goy (*P.*). — 1921 (180), *172*, 242.

Harden (*A.*), *Zilva* (*S.S.*). — Synthesis of vitamin B by yeast, 1921 (178), *15*, 438.

Heaton (*T. B.*). — On the vitamine B, 1922 (178), *16*, 801.

Henry. — Au sujet du « bios », 1902 (7), 129 et Woch. Brau, *19* 325.

Hoet (*J.*). — Sur la non identité du bios et des vitamines B. 1922 (21), *19*, 129.

Ide (*M.*). — The « bios » of Wildiers and the cultivation of yeast, 1921 (94), *46*, 521.

Ivanov (*N.*). — On the nature of the proteolytic enzymes of yeast. 1918 (178), *12*, 106.

Kennedy (*C.*), *Palmer* (*L. S.*). — Yeast as a source of vitamine B, for the growth of rat, 1922 (94), *54*, 227.

Kossowicz (*A.*). — 1903 (70), *74*, 475.

Lecoq (*R.*). — The estimation of the vitamins and the practical applications wich it is possible to derive their from., 1921 (58), *9*, 489.

Liebig (*J. V.*). — 1870 (8), *153*, 1 et 137.

Lindner. — Die Verfulchtigung des Biosbegriffer, 1919 (169), *7*, 79.

Linossier (*G.*). — Les vitamines et les champignons, 1919 (69), *8*, 381 et 1920, *83*, 346.

Mac Donald (*M. B.*), *Mc Collum* (*E. V.*). — The cultivation of yeast in solutions of purified nutrients, 1921 (94), *45*, 307.

— The « bios » of Wildiers and the cultivation of yeast, 1921 (94), *46*, 525.

Mac Donald (*M. B.*). — The synthesis of water soluble B by yeast grown in solutions of purified nutrients, 1922 (94), *54*, 243.

Maclean (*S.*). — The conditions influencing the formation of fat by the yeast cells, 1922 (178), *16*, 363.

Mayer (*A.*). — 1871 (33), *142*, série I, 293.

Miller (*E. V.*). — The effect of certain stimulating substances on the invertase activity of yeast, 1921 (94), *48*, 329.

Nageli (*C. V.*). — 1881 (70), *12*, 45.

Nauman. — Die Lebenstatigkeit von Sprosspilzen in mineralischen Nahrlosungen. Biosnummer, 1919 (185), *7*, 1.

Nelson (*V. E.*), *Fulmer* (*E. L.*), *Cessna* (*R.*). — The nutritional requirements of yeast. The synthesis of water soluble B by the yeast, 1921 (94), *46*, 77.

Otero (*M. J.*). — Rôle de quelques stimulants sur l'activité fermentative de la levure, 1923 (69), *88*, 375.

Pasteur (*L.*). — 1858 (180), *47*, 1011 et 1872 (10), *25*, 145.

Slator (*A.*). — Some observations on yeast growth, 1918 (178), *12*, 248.

Swoboda (*F. K.*). — A quantitative method for the determination of vitamine in connection with determinations of vitamine in glandular and other tissues, 1920 (94), *44*, 531.

Souza (*G. P.*), *Mc Collum* (*E. V.*). — A study of the factors which interfere with the use of yeast as a test for the antineuritic substance, 1920 (94), *44*, 113.

Tits (*D.*). — Les excitants de la germination d'un champignon, « Phlycomyces niteus », 1922 (43), 2 mai.

Wildiers (*E.*). — Nouvelle substance indispensable au développement de la levure, 1901, La Cellule, *18*, 313.

Willaman (*J. J.*). — The function of vitamines in the metabolism of Sclerotinia Cinerea, 1920 (88), *42*, 549.

Williams (*R. J.*). — The vitamine requirements of yeast. A simple biological test for vitamines, 1919 (94), *38*, 465.

— A quantitative method for the determination of vitamines, 1920 (94), *42*, 259.

— Vitamines and yeast growth, 1921 (94), *46*, 113.

Wollman (*E.*). — Sur le rôle des microorganismes dans la production de vitamines, 1921 (69), 301.

Wollman (*E.*), *Vagliano* (*M.*). — Recherches sur la production de vitamines de croissance par le bacille bulgare et l'amylomucor, 1922 (69), *86*, 832.

Plantes supérieures

Appleman (*P. O.*). — 1918 (151), *48*, 319.

Bottomley (*W. B.*). — 1914 (6), *28*, 531.

— Some accessory factors in plant growth and nutrition, 1914 (142), *88 B*, 237.

— A bacterial test for plant food accessories (auximones), 1915 (142), *89 B*, 102.

— Some effects of organic growth-promoting substances (auximones) on the growth of Lemna minor in mineral culture solutions, 1917 (142), *89 B*, 481.

— The effect of nitrogen-fixing organisms and nucleic acid derivatives on plant growth, 1920 (142) *91 B*, 83.

Briggs (*G. E.*). — The development of photosynthetic activity during germination, 1920 (142), *91 B*, 249.

Coward (*K. H.*), *Drumond* (*J. C.*). — The formation of vitamine A in living plant tissues, 1920 (178), *15*, 530.

Coward (*K. H.*). — The formation of Vitamin A in Plant Tissues, 1923 (178), *17*, 134.

— The association of Vitamin A with the Lipochromes of Plant Tissues, 1923 (178), *17*, 145.

Jones (*D. H.*). — 1917 (5), *1*, 43.

Lumière (*A.*). — Les vitamines sont-elles nécessaires au développement des végétaux, 1920 (69), *171*, 271.

— Influence des vitamines et de auximones sur la croissance des végétaux, 1921 (22), *35*, 102.

Mac Dougal (*D. J.*). — The effect of yeast vitamine water soluble B on plant cells masses and on biocolloids, 1920 (181), *18*, 85.

Mazé (*P.*). — Recherches sur la physiologie végétale (22), 1911, *25*, 705 ; 1913, *27*, 650 et 1093 ; 1914, *28*, 21 ; 1919, *33*, 139.

Mockeridge (*F. A.*). — Some effects of growth promoting substances auximones on the soil organism concerned in the nitrogen cycle, 1917 (142), *89*, 508.

— The ocurrence and nature of the plant growty promoting substances in various organic manurial composts, 1920 (178), *14*, 432.

Orton (*C. R.*), *Mc Collum* (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*). — Observations on the presence of the antineuritic substance water soluble B in chlorophyll-free plants, 1922 (94), *53*, 1.

Pasteur (*L.*). — Observations sur une note de M. Duclaux relative à la germination dans un sol riche en matières organiques mais exempt de microbes, 1885 (180), *100*, 68.

Pieper (*E. J.*), *Humphrey* (*C. J.*), *Acree* (*S. F.*). — 1917 (141), *7*, 314.

Rosenheim (*O.*). — 1917 (178), *11*, 7.

Wilson (*J. W.*). — The relation of phostosynthesis to the production of vitamin A in plants, 1922 (94), *51*, 455.

Jameson (*H. L.*), *Drummond* (*J. C.*), *Coward* (*K. H.*). — Synthesis of vitamin A by a marine diatom growing in pure culture, 1922 (178), *16*, 482.

PROTOZOAIRES

Buddington (*R. A.*). — Division rate in ciliate protozoa as influenced by thyroid constituents, 1915 (46), *28*, 304.

Chambers (*M. H.*). — The effect of some food hormones and glandular products on the rate of growth of Paramecium Caudatum, 1919 (49), *36*, 82.

Eddy (*W. H.*), *Calkins* (*G. N.*). — The action of pancreatic vitamine on the metabolic activity of Paramecium, 1917 (181), *14*, 162.

Flather (*M. D.*). — The effects of a diet of polished and umpolished rice upon the metabolic activity of Paramecium, 1919 (48), *36*, 54.

Goodey (*D.*). — Further observations on protozoa in relation to soil bacteria, 1916 (142), *89 B*, 297.

Hargitt (*G. T.*), *Walter* (*W. F.*). — Paramecium grown in pure cultures of bacteria, 1917 (4).

Hargitt (*G. T.*), *Fray* (*W. T.*). — The growth of Paramecium in pure cultures of bacteria, 1917 (99). *22*, 421.

Jonnings (*H. S.*). — Hereditary variations and evolution in Protozoa, 1908 (137), *47*, 393

Kaneko (*R.*). — Zur kultur der Spirochæta icterohæmorragie und der Spirochæta hebdomalis, 1921 (65), *87*, 345.

Legroux (*R.*), *Gimenez* (*J.*) — Facteurs de croissance dans les cultures de Leishmania Donovani, 1921 (180), *173*, 1423.

Peters (*R. A*). — Nutrition of the protozoa. The growth of Paramecium in sterile culture medium, 1920 (111), *53*, CVIII proc. et *54*, L et LI proc.

— The substances needed for the growth of a pure culture of Colpidium Colpoda, 1921 (111) *55*, 1.

Robertson (*T. B.*). — Experimental studies on cellular multiplication. I. The multiplication of isolated infusoria, 1920 (178), *15*, 595. II. The influence of mutual contiguity upon reproduction rate and the part played therein by the « X substance » in bacteried infusions wihch stimulates the multiplication of infusoria, id., id., 612.

Russell (*E. J.*). — Soil protozoa and soil bacteria, 1915 (142), *89 B*, 76.

Shumway (*W.*). — The effect of a thyroid diet upon Paramecia, 1917 (99), *22*, 529.

Vers

Guyenot (*E.*), *Zimmerman* (*A.*). — Elevages aseptiques d'Anguillula aceti en milieu artificiel, 1921 (69), *85*, 283.

Insectes

Bacot (*A. W.*), *Harden* (*A.*). — Vitamine requirements of Drosophila. Vitamin B and C., 1922 (178), *16*, 148.

Baumberger (*J. P.*). — A nutritional study of insects with special reference to microorganismes and their substrata, 1919 (99), *28*, 1.

Bogdanow (*E. A.*). — Uber das Zuchten der Larven der gewohnlichen Fleischfliege (Calliphora vomitoria) in sterilisierten Nahrmitteln, 1906 (15), *113 S*, 97.

— Uber die Abhangigkeit des Wachstums der Fliegenlarven von bacterien und Fermenten und uber. Variabilitat und Vererbung bei den Fleischfliegen, 1908 (2), suppl., 173.

Guyenot (*E.*). — Recherches expérimentales sur la vie aseptique et le développement d'un organisme (Drosophila ampelophila), en fonction du milieu, 1918 (44), *51*, 137.

Lœb (*J.*), *Northrop* (*J. H.*). — Nutrition and evolution, 1916 (94), *27*, 309.

Northrop (*J. H.*). — The role of yeast in the nutrition of an insect (Drosophila), 1917 (94), *30*, 181.

Portier (*P.*). — La vie dans la nature à l'abri des microbes, 1905, (69), *58*, 605.

— Digestion phagocytaire des chenilles Xylophages des Lépidoptères, 1911 (69), *70*, 720.

— Symbiose chez les larves Xylophages. Etude des microorganismes symbiotiques, 1911 (69), *70*, 857 et 914.

Tebbult (*K.*). — On the influence on the metamorphosis of Musca Domestica upon bacteria administered in the larval stage, 1913 (101), *12*, 516.

Wollman (*E.*). — Sur l'élevage des mouches stériles. Contribution à la connaissance du rôle des microbes dans les voies digestives, 1911 (22), *25*, 77.

Batraciens

Billard (*G.*). — Les têtards de grenouille comme réactif biologique pour l'étude des vitamines de croissance, 1922 (116), *20*, 122.

Emmett (*A. D.*), *Allen* (*F. P.*). — Nutritional studies on the growth of frog larvæ (Rana pipiens), 1919 (94), *38*, 325.
Emmett (*A.D.*), *Allen* (*F. P.*), *Sturtevant* (*M.*). — Relation of vitamines and iodine to the size and development of the tadpole, 1920 (94), *41*, LIV proc.
Harden (*A.*), *Zilva*, (*S. S.*). — Dietetic experiments with frogs, 1920 (178), *14*, 263.
Seaman (*E.. C.*). — The influence of an alcoholic extract of the thyroid gland upon polyneuritic pigeons and the metamorphosis of tadpoles, 1920 (186), *53*, 101.

Poissons

Coward (*K. H.*), *Drummond* (*J. C.*). — 1921 (178), *15*, 530.
— On the signifiance of vitamin A in the nutrition of fish, 1922 (178), *16*, 631.
Drummond (*J. C.*). — 1917 (111), *52*, 95.
Drummont (*J. C.*), *Zilva* (*S. S.*), *Coward* (*C.*). — The origin of the vitamin A in fish oils and fish liver oils, 1922 (178), *16*, 518.
Fabre Domergue. — 1900. Bull. Mar. March. Paris.
— 1905, Développement de la sole. Paris.
Hjort (*J.*). — 1914. Rapp. Cons. Int. pour Expl. mer.
— Observations on the distribution of fat soluble vitamines in marine animals and plants, 1922 (142), *93 B*, 440.
Jameson (*H. L.*), *Drummond* (*J. C.*), *Coward* (*K. H.*). — Synthesis of vitamin A by a marine diatom growing in pure culture, 1922 (178), *16*, 482.
Mc Collum (*E. V.*). — Davis, 1915 (94), *20*, 641.
Zilva (*S. S.*), *Miura* (*M.*). — 1921 (123), 323.
Zilva (*S. S.*), *Drummond* (*J. C.*). — Vitamin A content of oils prepared from livers of the cod, coal-fish, haddock, 1921 (123), 753.
— Fish livers oils and other sources of vitamin A, 1922 (123), 1243.

Oiseaux

1° *Avitaminose A*

Emmett (*A. D.*), *Peacock* (*G. E.*). — The chik as an experimental in vitamine studies. A preliminary report, 1922 (94), *50*, XL, pr.

Guerrero (*L. E.*). — *Conception I.* Xerophtalmia in fowls, 1920 (184), *17*, 99.

Hart (*E. B.*), *Halpin* (*J. G.*), *Steenbock* (*H.*). — Use of synthetic diets in the growth of baby chicks. A study of leg weakness in chickens, 1920 (94), *43*, 421.

— The nutritional requirements of baby chicks. Further study of leg weakness in chickens, 1922 (94), *52*, 379.

Mc Collum (*E. V.*), *Kennedy* (*C.*) — Dietary factors operating in the production of polyneuritis, 1916 (94), *24*, 491.

Nelson (*V. E.*), *Lamb* (*A. R.*), *Heller* (*V. G.*). — The effect of vitamine deficiency on various species of animals. Observation on the comparative vitamines requirements of rabbits, rats, swine and chickens, 1922 (186), *59*, 335.

Sugiura (*A. D.*), *Benedict* (*S. R.*). — A study of certain synthetic diets for the nutrition of pigeons, 1922 (94), *55*, 33.

2° *Avitaminose B*

Aron (*H.*). — Phosphorus starvation with special reference to beriberi, 1910 (184), *5*, 81 et 99.

Braddon (*W. L.*), *Cooper* (*E. A.*). — The influence of the metabolic factor in beriberi, 1917 (101), *14*, 351.

Chamberlain, Bloomberch, Kilborne. — A study of the influence of rice and of inanition on the production of multiple neuritis in fowls, 1911 (184), *6 B*, 172.

Drummond (*J. C.*). — Observations upon the growth of chickens under laboratory conditions, 1916 (178), *10*, 77.

Emmett (*A. D.*). *Peacock* (*G. E.*). — The chick as an experimental animal in vitamine studies, 1922 (94), *50*, XL proc.

Findlay (*G. M.*). — Avian beriberi, 1921 (178), *15*, 104.

— Experimental study of avian beriberi, 1921 (112), *24*, 175.

Fraser et Stanton. — On the etiolology of beriberi, 1910 (184), *5*, 55.

Funk (*C.*). — Studien ueber beriberi, 1914 (174), *89*, 373 et 378.

Grijns (*G.*). — Polyneuritis in fowls, 1901 (84), 1.

Gibson (*R. B.*). — The influence of compensated salt mixtures on the development of polyneuritis gallinarum and beriberi, 1913 (184), *8 B*, 351.

Hoet (*J.*). — L'alimentation artificielle du pigeon dans ses rapports avec la polynévrite aviaire, 1922 (21), 115.

Lax (*H.*). — Uber die Erganzungsstoffe des Lebertraus, 1921 (64), *125*, 265.

Lopez-Lomba (*J.*) *Randoin*, (*Mme L.*). — Contribution à l'étude de l'avitaminose B chez le pigeon, 1923 (180), *176*, 1249.

Lumière (*A.*). — Sur les accidents polynévritiques et cérébelleux chez les pigeons soumis au régime du riz décortiqué, 1920 (42), 96.

Mc Carrison (*R.*). — The pathogenesis of deficiency diseases, 1919 (86), *6*, 275 et 550 ; 1919 (86), *7*, 167, 269.

Mc Collum (*E. V.*), *Kennedy* (*C.*). — Dietary factors operating in the production of polyneuritis, 1916 (94), *24*, 491.

Plimmer (*R. H. A.*), *Rosedale* (*J. L.*). — The rearing of chickens on the intensive system. I. The vitamine requirements. Preliminary experiments, 1922 (178), *16*, 11. II, The effect of « good » protein, 1922 (178), ,*16* 19.

Simonnet (*H.*). — Obtention chez le pigeon des accidents de polynévrite par l'emploi d'une alimentation synthétique, 1920 (69), 83, 1508.

— Régime artificiel chez le pigeon. Effets de la carence en levure de bière, 1921 (59), *9*.

— Alimentation artificiel du pigeon. Régime complet d'équilibre nutritif carencé en facteur B, 1921 (57), *3*, 583.

Sugiura (*A. D.*), *Benedict* (*S. R.*). — A study of certain synthetic diets for the nutrition of pigeons, 1923 (94), *55*, 33.

3° *Avitaminose C*

Emmet (*A. D.*), *Peacock* (*G. E.*). — The chick as an experimental animal in vitamine studies. A preliminary report, 1922 (94), *50* XL proc.

Givens (*M. H.*), *Mc Clugage* (*H. B.*). — The antiscorbutic properties of vegetables. An experimental study of raw and dried tomatoes, 1919 (94), *37*, 253.

Hart (*E. B.*), *Halpin* (*J. C.*), *Mc Collum* (*E. V.*). — The behavior of chickens restricted to the cereals grains, 1917 (94), *29*, 57.

Hart (*E. S.*), *Halpin* (*J. C.*), *Steenbock* (*H.*). — The behavior of chickens restricted to the wheat or maize kernel, 1917 (94), *31*, 415.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — The effect of the amino-acides content of the diet upon the growth of chickens, 1916 (94), *26*, 293.

— The growth of chichens in confinement, 1918 (94), *33*, 433.

MAMMIFÈRES

Chien et Chat

1° *Avitaminose A*

Mackay (*H. M. M.*). — The effect on kittens of a diet deficient un animal fat., 1921 (178), *15*, 19.

Steenbock (*H.*), *Nelson* (*E. M.*). *Hart* (*E. B.*). — The incidence of an ophtalmic reaction in Dogs fed a fat soluble vitamine deficient diet., 1921 (186), *58*, 14.

Steenbock (*H.*), *Jones* (*J. H.*), *Hart* (*E. B.*). — Stability of the vitamine in cod liver oil., 1923 (94), *55*, XVI proc.

2° *Avitaminose B*

Cowgill (*G. R.*). — A contribution to the study of the relation between vitamine B and the dog,, 1921 (186), *57*, 420.

— A contribution to the study of the relation between vitamine B and the food intake in the dog., 1921 (181), *18*, 290.

Damianovich (*H.*), *Catan* (*M. A.*). — Influencia de las vitaminas en la alimentaction con carne cocida., 1920 (20), *5*, 105.

Karr (*W. G.*). — The influence of water soluble vitamine on the nutrition of dog., 1920 (181), *17*, 84.

— Some effects of water soluble vitamine upon nutrition, 1920 (94), *44*, 255.

Schauman. — *16*, Beiheft 8.

Weill (*E.*), *Mouriquand* (*C.*), *Michel* (*P.*). — Recherches sur la carence alimentaire. Effets comparés de la nourriture exclusive des chats par la viande crue, congelée, salée et stérilisée, 1916 (69), *79*, 189.

Cobaye

1° *Avitaminose A*

Boock (*E.*), *Trevan* (*J.*). — The food value of mangolds and the effects of deficiency of vitamine A on guinea-pig, 1922 (178), *16*, 780.

Hume (*E. M.*). — Comparison of the growth promoting properties for guinea-pigs of certain diets consisting of natural foodstuffs, 1921 (178), *15*, 30.

Tozer (*F. M.*). — The effect on the guinea-pig of deprivation of vitamines, 1921 (112), *24*, 306.

2° *Avitaminose B*

Krause (*D. J.*). — The water content of the tissues in experimental beriberi, 1922 (186), *40*, 234.

3° *Avitaminose C*

Cohen (*B.*). — Observations on the production of experimental scurvy in the guinea-pig., 1918 (181), 102.

Cohen (*B.*), *Mendel* (*L. B.*). — Experimental scurvy of the guinea-pig in relation te diet., 1918 (94), *35*, 425.

— Diet and roughage in relation to the experimental scurvy in guinea-pigs, 1918 (181), *15*, 122.

Davey (*A. J.*). — Determination of the minimum doses of some fresh citrous fruit juices, which will protect a guinea-pig from scurvy, together with some observation on the preservation of such juices, 1921 (178), *15*, 83.

Drummond (*J. C.*). — Note on the role of the antiscorbutic factor in nutrition, 1919 (178), *13*, 77.

Dutcher (*R. A.*), *Pierson* (*E. M.*), *Biester* (*A.*). — The antiscorbutic properties of raw beef, 1920 (94), *42*, 301.

Faber (*H. K.*). —Sodium citrate and scurvy, 1920 (181), *17*, 140.

Findlay (*G. M.*) — The effect on an unbalanced diet in the production of the guinea-pig scurvy, 1921 (178) *15*, 375.

Funk (*C.*). — The nature of the disease due to the exclusive diet of oats in guinea-pigs, and rabbits, 1916 (94), *25*, 409.

Herzog (*F.*). — Experimental scurvy in guinea-pig, 1921 (80), *26* 50.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*). — Experiments on the scurvy of guinea-pig, 1918 (181), *15*, 82.

— The scurvy of guinea-pig. The experimental dietary, 1918 (94), *35*, 479.

Jackson (*L.*), *Moore* (*J. J.*). — Studies on the experimental scurvy in guinea-pigs, 1916 (105), *19*, 478.

Lewis (*H. B.*). — The antiscorbutic value of the banana, 1919 (94), *40*, 99.

Lopez-Lomba (*J.*), *Randoin* (*Mme L.*). — Production du scorbut chez le cobaye et le lapin jeune au moyen d'un nouveau régime complet et biochimiquement équilibré, uniquement dépourvu de facteur C, 1923 (180), *176*, 1003.

Lopez-Lomba (*J.*), *Randoin* (*Mme L.*). — Contribution à l'étude de l'avitaminose C chez le cobaye et le jeune lapin, 1923 (180), *176*, 28 mai.

Mc Carrison (*R.*). — The influence of dietary deficient in accessory food factors on the intestine, 1919 (86), *7*, 167.

— The influence of scorbutic diet on the adrenal glands, 1919 (36), *7*, 188 et 279.

Mc Collum (*E. V.*), *Pitz* (*W.*). — The vitamine hypothesis and deficiency diseases. A study of experimental scurvy, 1917 (94), *3*, 230.

Mouriquand (*G.*), *Michel* (*P.*), *Barre* (*L.*). — Croissance et substance antiscorbutique, 1923 (69), *86*, 1167.

Parsons (*H. P.*). — The antiscorbutic content of certain body tissues of the rat. The persistance of the antiscorbutic subtance in the liver of the rat after longs intervals on a scorbutic diet., 1920 (94), *44*, 587.

Pitz (*W.*). — Studies of experimental scurvy. The influence of meat and various sals upon the development of scurvy, 1918 (94), *36*, 439.

Rappleye (*W. C.*). — A note on experimental scurvy of the guinea-pig., 1918 (54) *179*, 98.

Sherman (*H. C.*), *La Mer* (*V. K.*), *Campbell* (*H. L.*). — Antiscorbutic vitamine, 1922 (88), 165.

Lapin

Avitaminose A

Nelson (*V. E.*), *Lamb* (*A. R.*). — The effect of vitamine deficiency on various species of animals. Production of xerophtalmia in rabbit, 1920 (186), *51*, 530.

Nelson (*V. E.*), *Lamb* (*A. R.*), *Heller* (*B. G.*). — The effect of vitamine deficience on various species of animals. Observations on the comparative requirements of rabbits, rats, swine and chickens, 1922 (186), *59*, 335.

Avitaminose C

Findlay (*G. M.*). — A note on experimental scurvy in the rabbit and the effects of antenatal nutrition, 1921 (112), *24*, 454.

Funk (*C.*). — The nature of the disease due to the exclusive diet of oats in guinea-pigs and rabbits, 1916 (94), *25*, 409.

Lopez Lomba (*J.*), *Portier* (*P.*). — Sur le mécanisme physiologique de la résistance du Lapin à l'avitaminose, 1922 (180), *172*, 1682.

Lopez Lomba (*J.*), *Randoin* (*Mme L.*). — Production du scorbut chez le cobaye et le lapin jeune au moyen d'un nouveau régime complet et biochimiquement équilibré, uniquement dépourvu de facteur C., 1923 (180), *178*, 1003.

— Etude du scorbut produit par un régime complet et biochimiquement équilibré, uniquement dépourvu de facteur C., 1923 (180), *176*, 1003.

Lopez-Lomba (*J.*). — Reproduction normale avec petits normaux, allaités par leur mère, chez le Lapin soumis à un régime scorbutigène pour le Cobaye et le Lapin jeune, 1923 (69), *88*, 2 juin.

Mc Clendon (*J. F.*), *Meysenbug* (*L*), *Engstrand* (*O. G.*), *Kind* (*F.*). — 1919 (94), *38*, 539.

Michel (*P.*) — Thèse de Lyon, 1916.

Morgen et Beger. — (174), *94*, 324.

Nelson (*V. E.*), *Lamb* (*A. R.*), *Heller* (*V. J.*). — The effect of vitamine deficiency on various species of animals, 1922 (186), *59*, 335.

Weill (*E.*), *Mouriquand* (*C.*). — Les maladies par carence, 1916 (148), 39.

Rat blanc et souris

Avitaminose A

Auer. — Xerophtalmia in mice, 1921 (186), 14.

Bulley (*E. C.*). — Note on xerophtalmia in rats, 1919 (178), *13*, 103.

Davis (*M.*), *Outhouse* (*J.*). — Effets sur les tissus du rat, d'une ration sans facteur A soluble dans les graisses, 1921 (24), *21*, 307.

Drummond (*J. C.*), *Coward* (*K. H.*), *Watson*. — Research on vitamine A. Note on the factors influencing the value of milk and butter as sources of vitamine A, 1921 (178), *15*, 540.

Emmett (*A. D.*). — The fat soluble A vitamine in xerophtalmia, 1920 (151), *52*, 157.

Euler (*H. V.*). — The conditions under which vitamin A functions, 1922 (30), *8*, 1.

Gralka (*R.*), *Aron* (*H.*). — Die akzessorischen Nahrstoffaktoren 1921 (64), *126*, 147.

Harden (*A.*), *Zilva* (*S. S.*). — Accessory factors in the nutrition of the rat, 1918 (178), *12*, 408.

Hess (*A. F.*), *Mc Cann* (*G. F.*), *Pappenheimer* (*A. M.*). — Experimental rickets in rats. The failure of rats to develop rickets on a diet deficient in vitamin A, 1921 (94), *18*, 266.

Hofmeister (*E.*). — Studien uber qualitative unterernahrung. Der experimentelle Nachweis des Antineuritins, 1922 (64), *129*, 147.

Mc Collum (*E. V.*), *Davis* (*M.*). — The necéssity of certain liping in the diet during growth, 1913 (94), *15*, 167.

— Observations on the isolation of the substance in butter fat which exerts a stimulation influence on growth, 1914 (94), *19*, 245.

— Nutrition with purified food substances, 1915 (94), *20*, 641.

— The influence of certain vegatables fats on growth, 1915 (94), *21*, 179.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Becker* (*J. E.*). — On a type of ophtalmia caused by unsatisfactory relation in the inorganic portion of the diet. An ophtalmia not due to starvation for fat soluble A and not curable by its administration, 1922 (94), *53*, 303.

Mori (*S.*). — Primary changes in eyes of rats which result from deficiency of fat soluble A in diet, 1922 (89), *79*, 197.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*), *Ferry* (*E. L.*), *Wakeman* (*A. J.*). — The relation of growth to the chemical constituents of the diet, 1913 (94), *15*, 311.

— The influence of butter fat on growth, 1914 (94) *16*, 423.

— The influence of cod liver oil and some other fats on growth, 1914 (94), *17*, 401.

— Further observations on the influence of natural fats upon growth, 1915 (94), *20*, 389.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — Xerophtalmia in rats, 1921 (89), 905.

Penau (*H.*), *Simonnet* (*H.*). — Régimes simples carencés en facteur lipo-soluble. Importance des matières albuminoïdes employées, 1922 (57), *4*, 192.

Sherman (*H. C.*)., *Mc Leod* (*F. L.*), *Gramer* (*M. M.*). — Preliminary experiments with the fat soluble vitamine, 1920 (181), 41.

Shipley (*P. G.*), *Mc Collum* (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*). — Lesions in the bones of rats suffering from uncomplicated beriberi, 1921 (94), *49*, 399.

Steenbock (*H.*), *Boutwell* (*G. W.*), *Kent* (*H. E.*). — Fat soluble vitamine, 1918 (94), sept. 517.

Stephenson (*M.*), *Clark* (*A. B.*). — A contribution to the study of keratomalacia among rats, 1920 (178), *14*, 502.

Walter (*S.*). — Relations hip between xerophtalmia and fat soluble A, 1922 (89), *78*, 273.

Avitaminose B

Drummond (*J. C.*). — Study of the water soluble accessory substance. Its influence upon the nutrition and nitrogen metabolism of the rat, 1918 (178), *12*, 25.

Funk (*C.*). — The study of certain dietary conditions of bearing on the problem of growth in rat, 1916 (94), *27*, 1.

Funk (*C.*), *Dubin* (*H. E.*). — The vitamines of yeast and their role in animal nutrition, 1921 (181), 15.

Harden (*A.*), *Zilva* (*S. S.*). — Accessory factors in the nutrition of the rat., 1918 (178), *12*, 408.

Hofmeister (*F.*). — Uber qualitative unterernalirung. The Ratten Beri-beri, 1922 (122), *1*, 522.

Hogan (*A. G.*). — The effect of high temperatures on the nutritive value of foods, 1917 (94), *30*, 114.

Kennedy (*C.*), *Palmer* (*L. S.*). — Yeast as a source of vitamine B for the growth of rats, 1922 (94), *54*, 217.

Krause (*D. J.*). — The water content of the tissues in experimental beri-beri, 1922 (186), 234.

Mc Collum (*E. V.*), *Davis* (*M.*). — Influence of the composition and the amount of the mineral content of the ratio on growth and reproduction, 1915 (94), *21*, 615.

Mc Collum (*E. V.*) *Simmonds* (*N.*). — A biological analysis of pellagra producing diets. The minimum requirements of the two unidentified dietary factors for maintenance as contrasted with growth, 1917 (94), *32*, 181.

— A study of the dietary essential water soluble B in relation to its solubility and stability toward reagents, 1918 (94), *33*, 55.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. A.*), *Ferry* (*E. L.*), *Wakeman* (*A. J.*). — The role of vitamins in the diet., 1917 (94), *31*, 149.

— The nutritive value of yeast proteins, 1919 (94), *38*, 223.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — Quantitative aspects of the role of vitamine B in nutrition, 1922 (94), *54*, 739.

Shipley (*P. G.*), *Mc Collum* (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*). — Lesions in the bones of rats suffering from uncomplicated beri-beri, 1921 (94), *49*, 399.

Wright (*S.*). — Effect of B vitamine in appetite, 1921 (123), 11.

Avitaminose C.

Cohen (*B. A.*), *Mendel* (*L. B.*). — Experimental scurvy of the guinea-pig in relation to diet., 1918 (94), *35*, 425.

Drumond (*J. C.*). — Note on the role of the antiscorbutic factor in nutrition, 1919 (178), *13*, 77.

Harden (*A.*), *Zilva* (*S. S.*). — 1918 (178), *12*, 408.

Mc Collum (*E. V.*), *Pitz* (*W.*). — The vitamine hypothesis and deficiency diseases. A study of experimental scurvy, 1917 (94), *31*, 230.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — Nutritive factors in plants tissues, 1920 (94), *41*, 554.

Parsons (*H. T.*). — The antiscorbutic content of certain body tissues of the rat. The persistance of the antiscorbutic substance in the liver if the rat after long intervals on a scorbutic diet., 1920 (94), *44*, 587.

AUTRES MAMMIFÈRES

Singe

Avitaminose A.

Harden (*A.*), *Zilva* (*S. S.*). — Œdema observed in a monkey fed on a diet free from fat soluble A accessory food factor and low in fat., 1919 (123), *197*, 780.

Avitaminose B.

Gibson (*R. B.*). — The influence of compensated salt mixtures on the development of polyneuritis gallinarum and beriberi, 1913 (184), *8 B*, 351.

Hose (*C.*), — 1908 (53), 11.

Mc Carrison (*R.*). — Effets d'un régime de riz stérilisé sur le tractus gastro-intestinal des singes, 1919 (86), *7*, 283.

— General effects of deficiency dietaries on monkeys, 1919 (86), *7*, 308.

Shiga, *Kusama* (40), *15*, 59.

Avitaminose C.

Barnes (*R. E.*), *Hume* (*E. M.*). — Relative antiscorbutic value of fresh, dried, and heated cow's milk., 1919 (178), *13*, 306.

Chick (*H.*), *Hume* (*E. M.*), *Skelton* (*R. F.*), *Smith* (*A. H.*). — Antiscorbutic principles in limes and limons, 1918 (123), *195*, 735.

Harden (*A.*), *Zilva* (*S. S.*). — 1918 (104), *24*, 197.
— Experimental scurvy in monkeys, 1919 (112), *22*, 246.
— The antiscorbutic requirements of the monkey, 1920 (178), *14*, 131.
Hart, Lessing. — Der Skorbut der Kleinen Kinder, 1913. Stuttgart.
Hume (*E. M.*). — Investigation of the antiscorbutic value of full cream sweetened condensed milk by experiments with monkeys, 1921 (178), *15*, 163.

Porc

Avitaminose A.

Zilva (*S. S.*), *Golding* (*J.*), *Drummond* (*J. C.*), *Coward* (*K. H.*). — The relation of the fat soluble factor to rickets and growth in pigs, 1921 (178), *15*, 427.
Nelson (*V. E.*), *Lamb* (*A. R.*), *Heller* (*V. G.*). — The effect of vitamine deficiency on various species of animals. Observations on the comparative requirements of rabbits, rats, swine and chickens, 1922 (186), *59*, 635.
Rowlands (*M. J.*). — Scientific pig keeping, 1922 (123), 259.

Avitaminose B.

Rommel, Vedder (92), *5*, 489.
Rowlands (*M. J.*). — Scientific Pig keeping, 1922 (123), 259.
Swanson (*C. O.*). — Effets de la ration sur la croissance du porc, 1921 (92), *121*, 279.

Avitaminose C.

Hart (*C.*), *Miller* (*H. G.*), *Mc Collum* (*E. V.*). — Further studies on the nutritive deficiencies of wheat and grain mixtures, and the pathological conditions produced in swine by their use, 1916 (94), *25*, 239.
Hart (*E. B.*), *Steenbock, Smith*. — Studies on experimental scurvy. The effect of heat on the antiscorbutic properties of some milk products, 1919 (94), *38*, 305.
Hart (*E. B.*), *Steenbock* (*H.*). — Maintenance and reproduction with grains and grain products, as the sole dietary, 1919 (94), *39*, 209.
Plimmer (*R. A. H.*). — Note on « scurvy » in pigs, 1920 (178), *14*, 570

Bovidés

Combs (*S.*), *Curtis* (*R. S.*). — Effet de la farine de graines de coton sur la croissance et la reproduction chez la vache, 1921, Journ. Dairy Sci. *4*, 334.

Hart (*E. B.*), *Steenbock* (*H.*), *Smith.* — Studies on experimental scurvy, 1919 (94), *38*, 305.

Poenaru (*I.*). — La maladie des drèches chez les bovidés considérée comme une maladie par carence, 1922 (69), *86*, 641.

Equidés

Braddon, *Cooper* (101), *14*, 351.

De Lacerda (*J. B.*) (122), *23*, 159.

Sageghen (*R. V.*). — Osteoporose et ostéomalacie des équidés au Congo Belge. 1919 (61), *12*, 238.

Chien de prairie

Mc Collum (*E. V.*), *Parsons* (*H. T.*). — The antiscorbutic requirements of the Prairie dog. 1920 (94), *44*, 609.

ANATOMOPATHOLOGIE PHYSIOPATHOLOGIE ET PATHOGÉNIE DE L'AVITAMINOSE

Abderhalden (*E.*), *Lampes* (*A. E*). — 1913 (187), 296.

Abderhalden (*E.*), *Schaumann.* — Beitrag zur Kenntnis von organischer Nahrungstoffen mit spezifisher Wirkung, 1918 (188), *172*, 1.

— (188), *178*, 133 et 260 ; *182*, 133 ; *185*, 141 ; *187*, 84 et 243 ; *188*, 60 ; *191*, 258 et 278 ; *192*, 163 et 174 ; *193*, 329 et 335 ; *194*, 647 ; *195*, 199, 442, 460, et 480.

— Uber das Wesen der Nutramine, 1922 (122), *1*, 160.

— Die Rolle der Vitamine, 1922 (174), *119*, 117.

Abelin (*J.*). — Beitraege zur Kenntnis der physiologichen Wirkung der proteinogenen amine auf der Gaswechsel, 1920 (64), *101*, 197.

Abels (*H.*). — 1920 (167), *33*, 189.

Adam (*A.*). — Bactéries intestinales. Influence de la concentration des ions hydrogène de la nourriture sur le développement du bacillus bifidus, 1921 (172), *29*, 306.

Allen (*E.*). — Dégénérescence du testicule chez le rat blanc due à une alimentation sans vitamine soluble dans l'eau, 1919 (37), *16*, 93.

Anderson (*R. J.*). *Kulp* (*W. L.*). — A study of the metabolism and respiratory exchange in poultry during vitamine starvation and polyneuritis, 1922 (94), *52*, 69 et *50*, XXX, proc.

Anrep (*G. V.*), *Drumond* (*J. C.*). — Note on the supposed identity of water soluble vitamin B and secretin, 1921 (111), *54*, 349.

Arloing (*F.*), *Dufourt* (*A.*). — Effet de l'atropinisation sur les phénomènes de carence chez les pigeons soumis au régime du riz décortiqué, 1923 (69), *88*, 78.

— Action de la pilocarpine sur la carence expérimentale du pigeons, 1923 (69), *88*, 775.

Aron (*H.*). — Phosphorus starvation with special reference to beriberi, 1910 (184), *5 B*, 81.

Aron (*H.*), *Hocson* (*F.*). — Phosphorus starvation with special reference to beriberi, 1910 (184), *5 B*, 98.

Aron (*H.*). — Ueber der « Nahrwert » und die Bedeutung. der Nahrungsfette, 1920 (64), *103*, 172.

Artour (*C.*). — Enzimic activity of the digestive tract in avitaminosis, 1922 (14), *33*, 127 et 145.

Asada (*H.*). — Acidosis during starvation, 1919 (186), *50*, 1.

Aron (*H.*), *Hocson* (*F.*). — Rice as food : Investigation of the nitrogen and phosphorus metabolism on a diet consisting principally of rice and other vegetable foodufls, 1911 (184), *6*, 361.

Benedict (*F.G.*). — Metabolism during starvartion and undernutrition, 1922 (134), *115*, 249.

Bickel (*A.*). — Uber den Einfluss der vitamine, 1922 (122) *1*, 110.

Bigland (*A. D.*). — De l'œdème comme symptôme des maladies dites par carence, 1920 (123) *1*, 243.

Bezssonoff (*H.*). — Effets sur les cobayes d'une préparation antiscorbutique, 1922 (180), *175*, 846.

Biondo (*M. d'.*). L'importanza delle diverse vitamine nella difesa immunitaria dell' organismo, 1922, (135), *29*, 3.

Blohm (*G. J.*), *Santesson* (*C. G.*), *Euler* (*H. Y.*). — Physiological investigation of vitamin B and of water soluble biocatalyzers, 1921 (30), *8*. 1.

Rogert (*L. J.*), *Trail* (*R. K.*). — The influence of yeast and butter fait upon magnesium and phosphorus assimilation, 1922 (94), *54*, 753.

Bayenval. — Les phénomènes d'avitaminose sont-ils modifiés par l'administration d'histamine chez le rat blanc ? 1922 (21), *26*. 359.

Bradon (*W. L.*), *Cooper* (*E. A.*). — The influence of metabolic factors in beriberi The effect of increasing the carbonhydrate ration on the development of polyneuritis in birds fed on polisched rice, 1914 (101), *14*, 351.

Buchner (*P.*). — Tier und Pflanze in intrazellularer Symbiose, 1921, Borntrager frères. Berlin.

Bargi (*E.*). — Uber die functionellen Eigenschaften der Vitamine, 1921 (72), *47*, 613.

Cameron (*A. T.*), *Moore* (*A.*). — Effect of thyroid feeding on rats on a vitamin deficient diet, 1921 (Trans. Roy. Soc. Canada), 15, sect. V, 29.

Caridroit (*F.*). — Contribution à l'étude du métabolisme des pigeons privés du facteur B, 1922 (116), *20*, 189.

Chamberlain (*W. P.*), *Bloombergh* (*H. D.*), *Kilbourne* (*E. D.*). — A study of the influence of rice diet and of inanition on the production of multiple neuritis in fowls, 1911 (184), *6 B*, 172

Chamberlain (*W. P.*), *Vedder*. — A contribution to the etiology of beriberi, 1911 (184), *6 B*, 251 et 395.

Chamberlain (*W. P.*), *Vedder*, *Williams*. — A third contribution to the etiology of beriberi, 1912 (184), *7 B*, 39.

Chick (*H.*). — Der Rolle der Vitamine in der Ernahrung, 1920 (168), *70*, 411.

Ciaccio (*C.*), *Iemma* (*G.*). — Contributio allo studio delle alimentazioni incomplete. Ricerche analitiche riguardanti il comportamento delle sostanze grasse del sangue di animale sottoporti ad alimentazione incomplete e di animali digiuni, 1921 (9), *11*, 260.

Clair (*F.*). — Beriberi experimental. Etiologie du beriberi, 1920 (61), *13*, 191.

Cohendy (*M.*), *Wollmann* (*E.*). — Quelques résultats acquis par la méthode des élevages aseptiques. Scorbut expérimental. Infection cholérique du cobaye aseptique, 1922 (180), *174*, 108.

Cooper (*E. A.*), *Funk* (*C.*). — Experiments on the causation of beriberi, 1911 (123), 2, 1206.

Cowgill (*G. R.*). — Studies in the physiology of vitamins. Is water soluble identical with secretin, 1921 (181), *18*, 148.

— Studies in the physiology of vitamins. Does vitamin B stimulate glands in a manner similar to the alkaloid pilocarpine, 1921 (181), *18*, 290.

Cowgill (*G. R.*), *Mendel* (*L. B.*). — Studies in the physiology of vitamins. Vitamin B and the secretory function of glands, 1921 (186), *58*, 131.

Cramer (*W.*). — Vitamines and lipoid metabolism., 1920 (137) (in 111), *54*, 11).

— Sur l'adipose des tissus glandulaires, relation avec les autres organes internes et le problème des vitamines, 1920 (50), *1*, 184.

Cramer (*W.*), *Drew* (*A. H.*), *Mottram* (*J. C.*). — Similarity of effects produced by absence of vitamins and by exposure to X rays, 1921 (123), 963.

— The function of the lymphocyte and of lymphoid tissue in nutrition with special reference to the vitamin problem., 1921 (123), 1202.

— Blood-platelets. The relation to vitamin A deficiency, radiation and to bacterial infections, 1922 (142), *93 B*, 449.

Curatolo (*F.*). — Les vitamines de l'urine, 1920 (135), *27*, 439.

Damianovich (*H.*), *Bianchi* (*A.*), *Savazzini* (*L. A.*). — Le sang des rats avitaminés, 1923 (69), *88*, 377.

Danysz-Michel (*Mme*), *Koskowski* (*W.*). — Etude de quelques fonctions digestives chez les pigeons normaux nourris au riz poli et en inanition, 1922 (189), *175*, 54.

Degrez (*A.*), *Bierry* (*H.*). — Equilibre azoté et carence de vitamines, 1920 (69), *170*, 1209.

Downs (*A. W.*), *Eddy* (*N. B.*). — Secretin. Its effect in anemia, with a note on the supposed similarity between secretin and vitamin B, 1921 (186), *58*, 296.

Drummond (*J. C.*). — A study of the water soluble accessory substance. Its influence upon the nutrition and nitrogen metabolism of the rat, 1918 (178), *12*, 25.

— Research on the fat soluble accessory substance. Observation on its role in nutrition, and influence on fat metabolism., 1919 (178), *13*, 95.

— Note on the role of the antiscorbutic factor in nutrition, 1919 (178), *13*, 77.

Drummond (*J. C.*), *Crowden* (*G. P.*). — Nutrition on high protein dietaries, 1922 (111), *56*, 413.

Durand (*J. I.*). — The influence of diet on the development and health of the teeth, 1916 (89), *77*, 564.

Dutcher (*R. A.*). — Vitamine studies. Observations on the catalase activity of tissues in avian polyneuritis, 1918 (94), *36*, 63.

Dutcher (*R. A.*), *Collatz* (*F. A.*). — Vitamine studies. Does water soluble vitamine function as a catalase activator, 1918 (94), *36*, 547.

Dutcher (*R. A.*). — Vitamine studies. Antineuritic properties of certains physiological stimulants, 1919 (94), *39*, 63.

Dutcher (*R. A.*), *Dahle* (*C. D.*), *Eckels* (*C. A.*), *Mead* (*S. W.*), *Schaeffer* (*O. G.*). — Vitamine studies. The influence of the diet of the cow upon the nutritive and antiscorbutis properties of milk, 1920 (94), *45*, 119.

Dutcher (*R. A.*). — The nature and function of the antineuritic vitamine, 1920 (140). *6*, 10.

Dutcher (*R. A.*), *Kennedy* (*C.*), *Eckels* (*C. H.*). — The influence of the diet of the cow upon the fat soluble and water soluble vitamines of cow's milk., 1920 (*15*), *52*, 588.

Dutcher (*R. A.*), *Wilkins* (*S. D.*). — The influence of fresh alfalfa upon the weigh of testes in single Comb white Leghorn cockerels, 1921 (186), *57*, 437.

Eijkman (*C.*), *Hoogenhuyze* (*J. C. V.*). — Influence de l'alimentation et du jeûne sur le développement de la polyné, vrite chez les gallinacés, 1912 (94), *50*, 311 et 1915-K. Aked, Wotensch, Amsterdam, Versleg Wis en Natuurk, A. f. d. *24*, 1471.

Emmett (*A. D.*). — Pâthogenesis due to vitamine deficiency in the rat, 1920 (24), *41*, LIII, proc.

— The physiological value of vitamins, 1921 (91), *10*, 176.

Euler (*H. v.*), *Peterson* (*A.*). — Vitamin B and coenzymes, 1921 (174), *114*, 4.

Euler (*H. v.*), *Myrback* (*K.*). — Vitamin B and coenzymes, 1921 (174), *115*, 155.

Findlay (*G. M.*). — Glyoxalase in avian beriberi, 1921 (178) *15*, 104.

— An experimental study of avian beriberi, 1921 (112), *24*, 175.

— The blood and blood vessels in guinea-pig scurvy, 1921 (112), *24*, 446.

Findlay (*G. M.*), *Mackenzie* (*R. D.*) — Opsonins and diet deficient in vitamins, 1922 (178), *16*. 584.

— The bone marrow in deficiendy diseases in rats, 1922 (112), *25* 402, proc.

Fraser et Stanton. — The cause of beriberi, 1910 (123), *733*, 1755.

Freudenberg (*E.*), *Gyorgy* (*P.*). — Contribution à l'action biologique des aliments accessoires, 1920 (129), *67*, 1061.

Friedel (*J.*). — Personnalité biologique de l'homme, 1921. Flammarion. Paris.

Funk (*C.*). — The effects of a diet of polished rice on the nitrogen and phosphorus of the brain, 1912 (111), *44*, 50.

— Studies on beriberi. The probable role of vitamines in the process of digestion and utilisation of food, 1913 (111), *47*, XXV, proc.

— Ueber die physiologische Bedentung gervisser bisher unbekannten Nahrungobestandteile, die vitamine, 1913 (Ergebn. der Physiol.), *13*, 125.

Funk (*C.*), *Douglas* (*M.*). — Studies on beriberi. Relationship of beriberi to gland of internal secretion, 1914 (111), *47*, 475.

Funk (*C.*). — Is polished rice plus vitamine a complete food? 1914 (111), *48*, 228.

— Studien ueber beriberi, 1914 (174), *89*, 373.

— Die Rolle der Vitamino beim kohlenhydratstoffwechsel, 1914 (174), *89*, 378.

Funk (*C.*), *Schonborn*. — The influence of vitamine free diet upon carbonhydrate metabolism, 1914 (111), *48*, 328.

Funk (*C.*). — The nature of the disease due to the exclusive diet of oats in the guinea-pigs and rabbits, 1916 (94), *25*, 409.

— A study of certain dietary conditions bearing on the problem of growth in rats, 1916 (94), *28*, 1.

— Action of the substances influencing the carbonhydrate metabolism in experimental beriberi, 1919 (111), *53*, 247.

Funk (*C.*), *Dubin* (*H. E.*). — Vitamine requirements of rats on diets rich in proteins carbonhydrates and fats respectively, 1920 (151), 52.

Funk (*C.*), *Paton* (*J. C.*). — Studies on vitamins B. and D., 1922 (109), *1*, 737.

Gaglio (*G.*). — Lavori originali. Presenza nelle urine delle cosidette vitamine, 1919 (135), *26*, 1381.

Ganassini (*D.*), *Mancini* (*P.*). — Mécanisme de l'action des vitamines, 1920 (47), *171*, 125.

Gerstenberge (*H. J.*), *Burhans* (*C. W.*). — Respiratory quotient studies in scurvy and beriberi, 1922 (94), *50*, XXXVII, proc.

Gibson. — The influence of compensated salts substances in the development of the polyneuritis gallinarum and beriberi, 1913 (184), *8 B*, 351.

Gibson and Conception. — Nerve degeneration in fowls fed on polished rice, 1914 (184), *9 B*, 919.

Givens (*M. H.*), *Hoßmann* (*G. L.*). — Preliminary observations on the relation of bacteria to experimental scurvy in guinea-pigs, 920 (94), *41*, XXXIII, proc.

Goto (*M.*), *Takahata* (*T.*). — Nature du beriberi, 1918 (79), *11*, 17.

Gotta (*H.*). — Vitamine B et glandes sexuelles, 1923 (69). *88*, 373.
Guerrini (*J.*). — Ricerche sulla avitaminosi, 1921 (135), *13*, 301.
Guggenheim (*M.*). — Die biogenen amine. Berlin. J. Springer, 1920.
Gulik (*A.*). — A beriberi aud metabolic rate, 1922 (186), *59*, 483.
Haan. — On the etiology of beriberi, 1919 (184), *5 B*, 65
Happ (*W. M.*).— Occurrence of anemia in rats on deficient diets, 1922 (51), *33*, 163.
Harden (*A.*), *Zilva* (*S. S.*). — Note on the etiology of scurvy in guinea-pigs, 1918 (178), *12*, 270.
Hart (*E. B.*), *Steenbock* (*H.*), *Ellis*. — Influence of diets on the scorbutic potency of milk, 1920 (94), *42*, 383.
Harding (*V. J.*), *Gaebler* (*O. H.*). — Creatinuria and growth in the dog, 1922 (94), *50*, XXIV, proc.
Hartwell (*G. A.*). — The effect of diet on mammary secretion, 1921 (178), *15*, 140 et 563, 1922 (178), *16*, 78.
— Mammary secretion. The relation of protein to other dietary constituents, 1922 (178), *16*, 824.
Hayashi (*Y.*). — Xerophtalmia beim Kaninchen, 1922 (163), *3*, 107.
Herzog (*F.*). — Experimental scurvy in guinea-pigs, 1921 (80), *26*, 50.
Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*). — Scorbutic beading of the ribs, 1920 (24), *19*, 331.
Hess (*W. R.*). — Die Rolle der Vitamine in Zellchemismus, 1921 (174), *117*, 284.
— Die Rolle der Vitamine in Zellchemismus. Bemerkungen zu der « Erganzung » Von E. Abderhalden, 1922 (174), *120*, 277.
Hess (*W. R.*), *Messerli* (*N.*). — Ueber die Gewebeatmung bei avitaminose, 1922 (175), *119*, 178.
Howe (*P. R.*). — Facteurs alimentaires accessoires. Leur action sur la dentition et l'ossification, 1920 (67), *7*, 228.
Hughes (*J. S.*), *Fitch* (*J. B.*), *Cave* (*H. W.*). — The quantitative relation between the vitamine content of food eaten and milk produced, 1921 (94), *48*, IV, proc.
Hulshoff (*P. M. D.*). — X acid as a remedy in polyneuritis and beriberi, 1917 (111), *51*, 432.
Iwabuchi (*T.*). — Uber Nebennierenveranderungen beim experimentellen Scorbut nebst einigen angaben uber Knochenbofunde, 1922 (56), *70*, 440.
Jackson (*L. H.*), *Moody* (*A. M.*). — Bacteriologic studies on experimental scurvy in guinea-pigs, 1916 (105), *19*, 511.

Jackson (*C. M.*). — Developpement après la naissance des glandes surrénales et effet de l'inanition sur leur deve loppement et leur structure chez le rat blanc, 1919 (23) *25*, 221.

Jackson (*C.M.*), *Stewart* (*C.A.*).— Effet de l'inanition chez le jeune rat blanc sur les dimensions définitives du corps et des différents organes, 1920 (99), *30*, 97.

Jansen (*B. C. P.*). — Is vitamine identik met secretine? 1918-1920 (84), *58* (126), 3e série, 23.

Jansen (*B. C. P.*) *Mangkoewinoto* (*R. M. M.*). — On the respiratory quotient of birds fed on polished rice, 1920 (126), 1, 2, 3, et 50.

Joffe (*J.*), *Poulton* (*E. P.*), *Ryffel* (*J. H.*). — Métabolisme respiratoire dans un cas de sous alimentation prolongée, 1919 (143), *12*, 334.

Karr (*W.G.*). — Metabolism studies with diet deficient in water soluble B, 1920 (94), *44*, 227.

Karr (*W. G.*), *Lewis* (*H. B.*). — The phenol excretion of guinea-pigs maintained on an exclusive oats diet., 1917 (186), *44*, 586.

Kato (*G.*), *Shizume* (*S.*), *Kitasato* (*R. M.*), *Ma Ki Ko*. — Nerve paralysis in birds with beriberi, 1921 (110), *1*, 14 et 43.

Kato (*G.*), *Shizume* (*S.*), *Kitasato* (*R. M.*). — Nature of paralysis due to the polished rice disease in domestic fowls, 1921 (11), *41*, 209.

Kelleway (*C. H.*). — The effect of certain dietary deficiences on the suprarenal glands, 1921 (142) *92*, 6.

Krause (*D. J.*). — The water content of the tissues in experimental beriberi, 1922 (186), *60*, 234.

Kilbourne. — Food salts in relation to beriberi, 1910 (184), *5 B*, 127.

La Mer (*V. K.*), *Campbell* (*H. L.*). — Changes in organ weigth produced by diets deficient in antiscorbutic vitamine, 1920 (181), 32.

Langfeldt (*E.*). — Sensibilité aux poisons des animaux carencés, 1920 (26), *53*, 1.

Leeuven (*W. H. V.*), *Verzar* (*F.*). — The sensibility to poisons of those sufforing from vitamine deficiency, 1920 (166), *29*, 654 ; 1921 (115), *18*, 293.

Lewis (*H. B.*), *Karr* (*W. G.*).— Changes in the urea content of blood and tissues of guinea-pigs maintained on an exclusive oats diet., 1916 (94), *27*, 17.

Locatelli (*E.*). — L'azione dell'estrato autolisato di semi non germinanti nei piccionia dieta a vitaminica, 1922 (39), *3*, 307.

Lopez-Lomba (*J.*), *Portier* (*P.*). — Sur le mécanisme physiologique de la résistance du lapin à l'avitaminose, 1921 (180), *172*, 1682.

Lopez-Lomba (*J.*), *Randoin Mme* (*L.*). — Contribution à l'étude de l'avitaminose B chez le pigeon, 1923 (180), *176*, 1249.

Lopez-Lomba (*J.*). Modifications pondérales des organes du pigeon au cours de l'avitaminose B, 1923, (180), *176*.

Lopez-Lomba (*J.*), *Randoin Mme* (*L.*). — Etude du scorbut produit par un régime complet et biochiquement équilibré, uniquement dépourvu de facteur C., 1923 (180), *176*, 28 mai.

Lopez-Lomba (*J.*). — Modifications pondérales des organes du cobaye au cours de l'avitaminose C, 1923 (180), *176*, 9 juin.

— Prolongation de la survie dans le scorbut chez les cobaye thymectomisés, 1923 (69), *88*, 14 juin.

Lumière (*A.*). — Les supposées réserves de vitamines, 1920 (139), *10*, 474.

— Avitaminose et inanition, 1920 (42), 274.

— Sur l'anorexie sur les pigeons nourris au riz décortiqué et le rôle des vitamines dans la nutrition, 1920 (42), 310.

— Sur le rôle des vitamines dans la nutrition, 1920 (139), 8 mai.

Lusk (*G.*). — Effet physiologique de la sous-alimentation, 1921 (141), *1*, 523.

Mallon (*M. G.*), *Clark* (*M.*). — Vitamin A content of lard obtained from hogs on a control ration, 1922 (94), *54*, 763.

Magne (*H.*), *Simonnet* (.). — Sur les variations du quotient respiratoire chez les pigeons carencés. Influence des injections intra-veineuses de glucose, 1922 (57), *4*, 419.

Mangkoewnoto (*R. M. M.*). — Quotient respiratoire des oiseaux nourris au riz poli, 1920 (126), 51.

Mattill (*H. A.*) *Conklin* (*R. E.*). — The nutritive properties of milk with special reference to reproduction in the wite mouse, 1920 (94), *44*, 137 et 1921 (181), *18*, 242.

Mattill (*H. A.*). — Influence du jeûne et de la privation de vitamine B sur l'azote non protéique du sang du rat, 1921 (159), *54*, 176.

— The utilization of sugar by rats deprived of vitamin B, 1923 (94), *55*, XXV proc.

Mc Carrison (*R.*). — Insuffisances alimentaires et activité des glandes internes. Œdème par insuffisance, 1920 (53), 236.
— Deficiency diseases, 1920 (52), 822.
— The effects of deficiency dietaries on monkeys, 1920 (53), 249.
— The genesis of œdema in beriberi, 1920 (53), *91*, 103.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*). — The nursing mother as factor of safety in the nutrition of the young, 1918 (186), *46*, 275.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Becker* (*J. E.*).—On a type of ophtalmia caused by unsatisfactory relation in the inorganic portion of the diet. An ophtalmia not due to starvation for fat soluble A, and not curable by its administration, 1922 (94), *53*, 313.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Kinney* (*E. M.*), *Grieves* (*C.J.*). — The relation of nutrition to tooth development and tooth preservation. A préliminary study of gross maxillary and dental defects in 220 rats on defective and deficient diets, 1922 (51), *33*, 202.

Messerli (*N.*). — De l'influence des substances adsordantes ajoutées à une alimentation unilaterale sur le développement de l'état d'avitaminose, 1922 (21), 102.

Miller (*S.P.*). — Effects of various types of inanition upon the mitochondria in the gastro-intestinal epithelium and in the pancreas of the albino rat., 1922 (37), *23*, 206.

Miyadere (*K.*). — Uber die Funktion der Verdauungsdrusen bei avitaminosen, 1921 (64), *124*, 244.
— Uber die Beziehungen d. Vitaminfunktion zum Kalkstoffvechsel, 1922 (64), *130*, 199.

Mottram (*J. C.*), *Cramer* (*W.*), *Drew* (*A. H.*). — Vitamins, exposure to radium and intestinal fat absorption, 1922 (50), *3*, 179.

Mouriquand (*G.*), *Michel* (*P.*). — Le scorbut experimental du cobaye est-il dû à la constipation, 1920 (69), *83*, 62.

Mouriquand (*G.*), *Michel* (*P.*), *Bertoye*. — Sur l'action du jus frais dans le traitement des anémies d'origine alimentaire, 1921 (108), 20 juin.

Mouriquand (*G.*), *Michel* (*P.*).—Sur l'auto-immunisation contre les régimes carencés, 1922 (180), *174*, 1639.
— De l'action de certains aliments gras sur le métabolisme osseux. Adjuvants et antagonistes de la substance antiscorbutique, 1922 (69), *84*, 1170.

Mouriquand (*G.*), *Michel* (*P.*), *Sanyas* (*R.*). — Extrait thyroïdien et lésions de carence expérimentale, 1923 (69), *88*, 214 et 216.

Ni (*T. G.*). — Beriberi, 1922 (107), *7*, 340.

Novaro (*P.*). — Avitaminose et testicules, 1920.

— Ricerche calorimetriche comparative sul digiuno e sull avitaminosi, 1920 (136), *12*, 133.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — Quantitative aspects of the role of vitamine B in nutrition, 1922 (94), *54*, 739.

Papanicolaon (*G. N.*), *Stockard* (*C. R.*). — Effet de la sousalimentation sur l'ovulation du cobaye, 1920 (181), *17*, 143.

Parsons (*H. T.*). — The antiscorbutic content of certain body tissues of the rat. The persistance of the antiscorbutic substance in the liver of the rat after longs intervals on a scorbutic diet, 1920 (94), *44*, 587.

Peiper (*H.*). — Uber die Lipoidgehalt der Nebennierenrinde bei Skorbut, 1922 (122), *1*, 1263.

Portier (*P.*). — Modifications du testicule des oiseaux sous l'influence de la carence, 1920 (180), *170*, 755.

— Régénération de testicule chez le pigeon carencé, 1920 (180), *170*, 1339.

— Nutrition et fécondation. Essai sur la nature des Vitamines et leur mode d'action, 1920 (59), *8*, n°s 9 et 10.

— Rôle physiologique du thymus, 1920, La Médecine, *1*, 722.

— Création de vitamines dans l'intestin des lapins recevant une nourriture stérilisée à haute température, 1920 (69), *170*, 478.

Racchiusa (*S.*). — Contributio allo studio delle alimentazione incomplete. Ricerche analitiche riguardanti il residuo secco e varie frazione azotate del sangue di colombi alimentati conriso brillante et di colombi digiune, 1921 (9), *11*, 271.

Ramoino (*P.*). — Contributio allo studio dell alimentazioni incomplete, 1914 (136), 15 nov. 1915 (136), 1er mai et 1er avril.

— Contribution à l'étude des alimentations incomplètes. Recherches sur les échanges gazeux dans les alimentations avec du riz, 1916 (19), *65*, 1.

Reinhardt (*R.*). — Kasuisticher Beitrag zur sog Polyneuritis gallinarum, 1921 (73), 3 déc.

Samartino (*U.*). — Uber vitamine, 1921 (64), *125*, 25.

Schaumann. — Ueber die Darstellung und Werkungsweise der in der Reiskleil enthaltene, gegen polyneuritis wirksauen Substanzen, 1912 (40), *16*, 349, 825.

— Further contribution to the etiology of beriberi, 1911 (4), *5*, 16.

Seaman (*E. C.*). — The influence of an alcoholic extract of the thyroid gland upon polyneuritic pigeons and the metamorphosis of tadpoles, 1920 (186), *53*, 101.

Sherman (*H. C.*), *Mac Leod* (*E. L.*), *Kramer* (*M. M.*). — Preliminary experiments with the fat soluble vitamine, 1920 (181), *18*, 41.

Sherman (*H. C.*), *Muhlfeld* (*M.*). — Growth and reproduction upon simplified food supply. Influence of food upon mother and young during the lactation period, 1921 (181), *19*, 76.

Sieffert (*L.*). — The vitamine question, 1922 (154), *60*, 301, 313, 329.

Simonnet (*H.*). — Avitaminoses aiguës et latentes, 1922 (59), *10*, 26.

— Quelques remarques sur la carence en facteur A et les carences associées, 1922 (59), *10*, 356.

Siperstein (*D. M.*). — Inanition and the testis of albino rats, 1921 (37), *20*.

Spadolini (*I.*). — Avitaminosi e lesione experimentale dei nervi mesenterici, 1922 (12), *20*, 165.

Strong, *Crowell*. — The etiology of beri-beri, 1912 (184), *7*, 271.

Sugiura (*H.*), *Failla* (*G.*). — Some effects of radium radiation on white mice in (177), *16*, 1811.

Swoboda (*F. K.*). — A quantitative method for the determination of vitamine in connection with determinations of vitamines in glandular and other tissues, 1920 (94), *44*, 531.

Takahashi (*K.*). — Nutritive value of fats and lipoids, 1922 (118), *43*, 201.

Takahiro (*H.*). — The hydrogen ion concentration of extracts of the hearth and blood vessels of birds with polished rice disease, 1921 (121), *1*, 1921 (110), *2*, 50.

Terroine (*E. F.*), *Barthélemy* (*H.*). — Influence de la température sur la consommation des réserves au cours de l'inanition, 1922 (21), 88.

— Avitaminose et inanition, 1922 (21), *20*, 82.

Theiler. — The third and fourth rep. of the Direct. of Veter. Res. Pretori, 1921, nov.

Tiger (*R.*), *Simonnet* (*H.*). — Sur les variations de l'activité amylolytique du pancréas et du foie du pigeon carencé, 1921 (57), *3*, 580.

Torrey (*J. C.*), *Hess* (*A. E.*). — The relation of the intestinal flora to the scurvy of the guinea-pigs and of infants, 1918 (181), *15*, 74.

Tozer (*F. M.*). — The effect of a diet deficient in animal fat on the bones tissue (rib junctions) of kittens, 1921 (178), *15*, 28.

Tsuji (*M.*). — Uber den Stoffwechsel bei vitaminfreier Ernahrung, 1922 (64), *12*, 194.

Uhlmann (*F.*). — 1918 (169), *68*, 419, 457.

Van der Walle (*N.*). — The presence of the antineuritic and antiscorbutic vitamines in urine, 1922 (178), *16*, 713.

Vedder (*E. V.*). — Beriberi, 1913. Londres.

— A fourth contribution to the etiology of beriberi, 1912 (184). *7 B*, 415.

Vedder (*E. V.*), *Clark*. — A fifth contribution, 1912 (184), *7 B*, 423

Vedder (*V. E.*), *Williams* (*R. R.*). — A sixth contribution, 1913 (184), *8 B*, 175.

Villaroel (*M. J.*). — La vitamine B comme activateur des ferments, 1923 (69), *88*, 376.

Voegtlin (*G.*), *Myers* (*C. N.*). — The influence of secretin and antinouritic vitamine en pancreactie secretion and bile flow., 1916 (114), *13*, 307.

Walsche (*R. M. F.*).— The nervous lesions of beriberi, 1920 (131), 2, 41.

Watson (*A.*). — *A* study of the seasonal changes in avian testes, 1919 (111), *53*, 86.

Weill (*E.*), *Arloing* (*F.*), *Dufourt* (*A.*). — Sur l'hématologie du pigeon carencé par alimentation au riz décortiqué 1922 (69), *86*, 1175.

— Essai de traitement de la carence du pigeon pardes cultures mortes ou vivantes de microbes intestinaux, 1922 (69), *87*, 50.

Weitbrecht (*E.*). — Uber den Einfluss vitaminfrhtier kost auf das Blut wachsender Ratten, 1922 (29), *71*, 192.

Williams (*R R.*), *Crowell*. — The thymus gland in beriberi, 1915 (184), *10 B*, 121.

Wollman (*E.*), *Vagliano* (*M.*). — Influence de l'avitaminos esur la lactation, 1922 (180), *174*, 1637.

— Action sur la croissance de la vitamine B par voie parentérale, 1923 (69), *88*, 163.

— Action de la vitamine de croissance A administrée par voie parentérale, 1923 (69). *88*, 336.

Wright (*A. E.*). — Scurvy and acidosis, 1895-96, *37*, 394.

Wright (*S.*). — The effect of B vitamine on the appetite, 1921 (123), 201, 1208.

— A study of the combined action of raw cow's milk and orange juice as antiscorbutic subtances, 1921 (178), *15*, 695.

Wyss (*W. H.*). — Vitamin B and avian beriberi, 1922 (123), 100.

Yudkin (*A. M.*), *Lambert* (*R. A.*). — Location of the earliest changes in experimental xerophtalmia of rats. Lesions in the lacrymal gland of rats in experimental xerophtalmia, 1922 (181), *19*, 375.

Zilva (*S. S.*). — Changes in the teeth of guinea-pigs on a scorbutic diet., 1919 (142), *110 B*, 505.

— The action of deficient nutrition on the production of agglutinins, complement and amboceptor, 1919 (178), *13*, 172.

RACHITISME

Alwens. — Osteoporoses et osteomalacie, 1919 (129), *66*, 1071.

Bogert (*L. J.*), *Kirkpatrick* (*E. J.*). — Studies on inorganic metabolism. I. Interralations between calcium and magnesium metabolism. II. The effect of acid forming and base forming diets upon calcium. III. The influence of yeast and butter fat upon calcium assimilation, 1922 (94), *54*, 363, 375, 387.

Ball (*L. B.*). — Rickets in Foxhound puppies, 1922 (127), 176.

Chick (*H.*), *Dalyell* (*E. L.*), *Hume* (*M.*), *Mackay* (*H. M. M.*), *Smith* (*H. H.*), *Wimbergen* (*H.*). — Etiology of rickets, 1922 (123), 7,

Dodds (*E. C.*). — Evidence of pancreatic disorders in rickets, 1922 (53), *1*. 511.

Eddy (*W. H.*), *Muller* (*H. R.*), *Heft* (*H. L.*). — Phytin as a source of phosphorus in the prevention of rickets, 1922 (94), *50*, XIX proc.

Elliot (*W. E.*), *Crichton* (*A.*), *Orr* (*J. B.*), — Inorganic constituents of food. Rickets in pigs, 1922 (50), *3*, 10.

Findley (*L.*), *Paton* (*D. N.*) *Sharpe* (*J. S.*). — Metabolism in rickets, 1921 (143), *14*, 352.

Findley (*L.*). — Etiology of rickets, 1922 (123), 825.

Freise (*F.*), *Rupprecht* (*P.*). — Valeur thérapeutique des facteurs accessoires des végétaux dans le rachitisme, 1921 (181), *17*, 16.

Freudenberg (*E.*), *Gyorgy* (*P.*). — Calcium combination by animal tissues, 1921 (64), *124*, 299.

— Uber die Pathogenese der infaltilen tetanie, 1922 (122), *1*, 222.

Golding (*J.*), *Zilva* (*S. S.*), *Drummond* (*J. C.*), *Coward* (*K.* H). — The relation of the fat soluble factor to rickets and growth in pigs, 1922 (178), *16*, 394.

Gross (*E. G.*), *Underhill* (*F. P.*). — The metabolism of inorganic salts, 1922 (94), *48*, 50.

Gutman (*M. B.*), *Franz* (*V. K*). — Inorganic phosphate of blood in experimental rickets of rats, 1922 (181), *19*, 171.

Hart (*E. B.*), *Steenbock* (*H.*), *Hoppert* (*C. A.*). — Dietary factors influencing calcium assimilation. The comparative influence of green and dried plant tissues, cabbage, orange juice and cod liver oil on calcium assimilation, 1921 (94), *48*, 33.

Hart (*E. B.*), *Steenbock* (*H.*), *Hoppert* (*C. A.*), *Humphrey* (*G.C.*). — Dietary factors influencing calcium assimilation. The comparative efficiency of dry and green alfalfa in maintainig calcium and phosphorus equilibrium in milking cows, 1922 (94), *53*, 21.

Hart (*E. B.*), *Steenbock* (*H.*), *Hoppert* (*C. A.*), *Berthe* (*R. M.*), *Humphrey* (*G. C.*). — Dietary factors influencing calcium assimilation. The comparative efficiency of timothy hay, alfalfa hay and timothy hay plus calcium phosphate inmaintaining calcium and phosphorus equilibrium in milking cows, 1922 (94), *54*, 75.

Herderson (*P. S.*). — On the decreased creatin content of the muscles in rickets in dog, 1919 (111), *52*, XLI proc.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*). — Dietaries of infants in relation to the development of rickets, 1920, (181) *17*, 220.

Hess (*A. F.*). — The role of fat soluble vitamine and its relation to rickets, 1920 (94), *41*, XXXII proc.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*). — The clinical role of the fat soluble vitamine. Its relation to rickets, 1920 (89), *74*, 217.

Hess (*A. F.*), *Mc Cann* (*G. F.*), *Pappenheimer* (*A. M.*). — Experimental rickets in rats. The failure of rats to develop rickets on a diet deficient in vitamin A, 1921 (94), 395 et (181), *18*, 266.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*). — The cure of infantile rickets by artificial light and by sunlight, 1921 (181), *18*, 298 ; (89), *77*, 39.

Hess (*A. F.*), *Gutman* (*P.*). — The cure of infantile rickets by sunlight as demostrated by a chemical alteration of the blood, 1921 (181), *19*, 31.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*), *Pappenheimer* (*A. W.*). — The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight, 1921 (181), *19*, 8 ; 1922 (94), *50*, 77.

— Prophylactic therapy for rickets in a negro community. 1917 (83), *69*, 1583.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*). — Une interprétation des variations saisonnières du rachitisme, 1921 (24), *22*, 186.

Hess (*A. F.*). — Prevention of rickets in rats by light, 1922 (94), *50*, XLIV proc.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*), *Parpenheimer* (*A. M.*), *Steimer* (*J. M.*). — The prevention of rickets by light. The effect of Roentgen rays, 1922 (98), *36*, 427, 447.

Hess (*A. F.*). — Influence of light on rickets, 1922 (123), 367.

— Never aspects of the rickets problem., 1922 (89), *78*, 1177.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*). — The use of carbon arc light in the prevention and cure of rickets, 1922 (89), *78*, 1596.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*), *Pappenheimer* (*A. M.*). — Spontaneous cure of rickets in rats. Prevention of rickets in rats by light rays, 1922 (181), *19*, 236.

Mc Cann (*G. F.*), *Barnett* (*M.*). — The distribution of phosphorus and calcium between the skeleton and soft parts of rats on rachitic and not rachitic diets, 1922 (94), *54*, 203.

Mc Clendon (*J. F.*), *Banguess* (*H.*). — Experimental rickets, 1921 (181), *19*, 59.

Mc Clendon (*J. F.*). — Metabolism of calcium and phosphoric acid on isorachitic diets, 1922 (94), *50*, XI proc.

— Calcium phosphate metabolism. showing the prevention of rickets by feeding clear grades of flour, 1922 (181), *19*, 356.

— The diagnostic value of phosphate metabolism in experimental rickets, 1922 (181), *19*, 412.

— Calcium phosphate metabolism in the diagnosis of rickets, 1922 (186), *61*, 373.

Mc Collum (*E. V.*), *Parsons*. — The etiology of rickets, 1920 (94), *41*, XXXI proc.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Shipley* (*P. G.*), *Park* (*E. A.*). — Studies on the experimental production of rickets.

— The production of rickets and similar diseases in the rat by different diets, 1921 (94), *45*, 333.

— The effect of cod liver oil administered to rats with experimental rickets, 1921 (94), *45*, 343.

— Coq liver oil as contrasted with butter fat in the protection

against the effect on insufficient calcium diet., 1921 (181), *18*, 275.
— The production of rickets by means of a diet faulty only in two respects, 1921 (181), *18*, 277.
— The effect on growing rats of diets deficient in calcium, 1921 (25), *1*, 492, 512.
— The production of rickets by diets low in phosphorus and fat soluble A, 1921 (94), *47*, 507.
— Is there a substance other than fat soluble A associated with certain fats which plays an important role in bone developement ? 1922 (94), *50*, 5.
— A delicate biological test for calcium depositing substances, 1921 (181), *19*, 123.
— Rickets and rickets like disease produced in rats by deficient diet, 1922 (71), *64*, 265.
— The effect of starvation on the healing of rickets, 1922 (51), *33*, 31.
— Effects of diets deficient in calcium and in fat soluble A, in modify ing the structure of the bones, 1922 (25), *2*, 97.
— An experimental demonstration of the existence of a vitamine with promote calcium deposition, 1922 (94), *53*, 293 et (51), *33*. 229.
Mc Collum (*E. V.*) *Simmonds* (*N.*), *Becker* (*J. L.*), *Shipley* (*P. G.*). — The production of rickets in the rat by diets consisting essentially of purified food substances, 1922 (94), *54*, 248.
— A vitamine which promote calcium depositium, 1922 (94), *33*, 229
Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Shipley* (*P.G.*), *Park* (*E.A.*). — Conditions which must be fulfilled in preparing animals for testing the antirachitic effect of individual foodstuffs, 1922 (51), *33*, 296.
Park (*E. A*), *Howland* (*J.*). — The radiographic evidence of the influence of cod liver oil in rickets, 1921 (51), *32*, 341.
Park (*E.A.*), *Shipley* (*P. G.*), *Mc Collum* (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*). — Is there more tan on kind of rickets ? 1922 (181), *19*, 149.
— The effect of diets high in phosphorus and low in calcium on the development of the bones in young rats, 1922 (94), *50*, VII proc.
Paton (*D. N.*) — Rickets a theory of the metabolic disturbances and of its association with tetany, 1922 (53), 379.
— The part played by unhygienic social conditions predisposing to the disease, 1922 (82), *15*, 129.

— 1921 (50), *2*, 75.

Powers (*G. F.*), *Park* (*E. A.*), *Shipley* (*P. G.*), *McCollum* (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*). — The prevention of rickets in the rat by means of radiation with the mercury vapor quartz lamp., 1921 (181), Dec. 120 et 1922 (51), *33*, 125.

— Prevention of the development of rickets in rats by sunlight, 1922 (89), *78*, 159.

Pritchard (*E.*). — The causation and treatement of rickets, 1919 (134), 921.

Pritchard (*E.*), *Oxon* (*M. D.*), *Lond* (*M. R. C.*). — The causation and treatement of rickets, 1919 (53), 628.

Putzig (*H.*). — 1920 (Teraps. Holbmonaschr.), *8*, 234.

Raczynski (*J.*). — 1913 (68), 608.

Riedel (*G.*) — 1920 (129), *48*, 838.

Robb (*E. F.*). — Influence of dry, versus fresh green plant tissues on calcium metabolim, 1920 (151), *52*, 510.

Schmorl (*G.*). — Die pathologische Anatomie der rachitischen Knockenerkrankung, 1914 (76), *12*, 403.

Schwarz (*H.*). — Tubes et nervures des côtes comme signe du rachitisme, 1920 (24), *19*, 384.

Sharpe (*J. S.*) — The phospholipin of the blood in experimental rickets in dog., 1922 (178), *16*, 486.

Shechy (*E. J.*). — The origin of milk fats and its relation to the metabolism of phosphorus, 1920 (178), *15*, 703.

Sherman (*H. C.*), *Mac Leod* (*F. L.*), *Kramer* (*M. M.*). — Preliminary experiments with the fat soluble vitamine, 1920 (181), *18*, 41.

Sherman (*H. C.*), *Pappenheimer* (*A. M.*). — 1921 (98), *34*, 189.

— A dietetic production of rickets in rats and its prevention by an inorganic salt, 1921 (181), *18*, 193.

Sherman (*H. C.*), *Hawley* (*E.*). — Calcium and phosphorus metabolism in childhood, 1922 (94), *53*, 375.

Starkenstein (*E.*). — Signifiance of lime for the organism, 1922, Umschau, *26*, 209,

Stœltzner (*W.*). — The treatement of rickets with cod liver oil. 1921 (129), *68*, 272.

— Recherches sur les échanges de calcium et le rachitisme, 1921 (128), *22*, 236.

Sweet (*G. B.*). — The etiology of rickets (53), 1067.

Telfer (*S. G.*). — The influence of cod liver oil and butter fat on the retention of calcium and phosphorus, 1921 (III), *54* XLV proc,

— Calcium and phosphorus metabolism. I. Excretion of calcium and phosphorus. II. The metabolism of calcum and phosphorus in rickets, 1922 (143), *16*, 45 et 62.

Uhlenhuth (*E.*). — Parathyroids and calcium metabolism. 1918, (181), *16*, 20.

Underhill (*F. P.*), *Tileston* (*W.*), *Bogert* (*L. J.*). — Calcium metabolism in tetany, 1922 (94), *50*, XXXIX proc.

Voegtlin (*C.*), *Myers* (*C. N.*). — Phosphorus as an indicator of the vitamin content of maize and wheat products 1919 (165), *471*, 48, 50.

Wanschkunn (*F.*). — Recherches expérimentales sur l'étiologie du rachitisme, 1920 (171), *91*, 242.

Zilva (*S. S.*), *Goldin* (*J.*), *Drummond* (*J. C.*), *Coward* (*K. H.*). — The relation of the fat soluble factor to rickets and growth in pigs, 1921 (178), *15*, 427.

Zucher (*T. F.*). — The relation of acid base equilibrium in the body to excrétion of phosphorus and calcium, 1921 (181), *18*, 272

Zucher (*T. F.*), *Pappenheimer* (*A. M.*), *Earnett* (*M.*). — Observations on cod liver oil and rickets, 1922 (181), *19*, 167.

TRAVAUX SUR L'AVITAMINOSE CHEZ L'HOMME

Acuna (*M.*), *Garraham* (*J. P.*). — Résultats cliniques de l'emploi de la vitamine B, 1921 (69), *85*, 1218.

Aikmam (*J.*). — Scorbut infantile, 1921 (35), *38*, 49.

Albert (*J.*). — The treatement of infantile beriberia with the extract of tiqui-tiqui, 1915 (184), *10 B*, 81.

Andrews (*V. L.*). — Infantile beriberi, 1912 (184), *7 B*, 67.

Appleton (*V. B.*). — Observations on deficiency diseases in Labrador, 1921, A. Journ. P H. *11*, 617.

Aviraguet (*E. C.*), *Dorlencourt* (*H.*). — Le lait sec dans l'alimentation des enfants du premier âge sains et malades, 1922. Le Nourrisson, 81.

Barlow (*T.*). — Meat juice for infants as antiscorbutic, 1894 (123), 2, 1075.

Bassett-Smith (*P. W.*). — Scorbut et prophylaxie dans la marine royale, 1920 (123), *11*, 1102.

Bloch (*C. E.*). — Troubles chez l'enfant dus à une nourriture prolongée riche en hydrates de carbone, 1921 (52), 293.

— Observations cliniques des cas de xerophtalmie et des dystrophies chez les jeunes enfants, 1921 (101), *19*, 283.

Braddon (*W. L.*). — Causes and prevention of beriberi. Londres, 1907.

Braddon (*W. L.*), *Cooper* (*E. L.*). — The influence of the total fuel value of a dietary upon the quantity of vitamine required to prevent beriberi, 1914 (53), 1348.

Breuer (*M.*). — Œdèmes de guerre, 1920 (43), *30*, 31, 99.

British Med. Journ. — Facteurs accessoires dans l'alimentation de l'enfant, 1920, 328.

— Maladies par carence à Vienne, 1920, 477.

— Discussion sur l'état actuel de la question des vitamines au point de vue clinique, 1920, 147.

Brown (*L. T.*) — Mécanique du corps humain. Ses relations avec les désordres de la nutrition, 1920 (87), *7*, 203.

Chamberlain (*W. P.*). — The eradication of beriberi from the Philippine scouts by means of a simple change in the diet, 1911 (184), *6 B*, 133.

Chick (*H.*), *Hume* (*E. M.*), *Skelton* (*R. F.*) — An estimate of the antiscorbutic value of milk in infant feeding, 1918 (123), *1*, 1.

Chick (*H.*), *Dalyell* (*E. J.*). — The present position of vitamines in clinical medicing, 1920 (53), *2*, 151.

— The influence of overcooking vegetables in causing scurvy among children, 1920 (53) *2*, 546.

— Epidemic of scurvy among children, 1920 (172), *26*, 257.

Chick (*H.*). — Influence of food rich in accessory factors in stimulating development in backward children, 1921 (53), 1081.

Couvrie (*J. D.*). — Scorbut dans le nord de la Russie, 1920 (77), *24*, 207.

Daniels (*A*), *Byfield* (*A. H.*), *Loughlin* (*R.*). — The role of the antineuritic vitamine in the artificial feeding of infants, 1919 (24), *18*, 546.

Daniels (*A. L.*). — Yeast as a source of antineuritic vitamine in infants, 1922 (24), *23*, 41.

Delf (*E. M.*). — Scurvy in South Africa, 1922 (123), 576.

De Sanctis (*A. G.*). — Egg yolk in infant feeding, 1922 (35), *39*, 104.

Drummond (*J. C.*). — Some aspect of infant feeding, 1918 (123), 482.

— Les vitamines et certains aspects de leurs effets sur la santé publique, 1921, A. J. P. H., *11*, 593.

Dyke (*H. W.*). — Outbreak of scurvy in the South African native labour corps, 1918 (123), 513.

Eddy (*W. H.*), *Roper* (*J. C.*). — The use of pancreatic vitamine in marasmus, 1917 (24), *14*, 189.

— The use of pancreatic vitamine in cases of infant malnutrition, 1915 (181), *14*, 52.

Eddy (W. *H.*). — Further studies of the use of water soluble vitamine in the treatement of infant malnutrition, 1920 (94), *41*, XXXIV proc.

Enright (*J. I.*). — Œdème de guerre chez les prisonniers turcs, 1920 (123), 314.

Faber (*H. K.*). — Cas de scorbut infantile après usage du lait cru, 1921 (24), *21*, 400.

Forbes (*E. B.*). — Vitamines dans l'alimentation humaine, 1919 (125), *4*, 299.

— Influence des aliments frais sur la lactation, 1920 (159), *52*, 467.

Frohlich (*T.*). —Experimentelle Untersuchungen uber den infantilen Skorbut, 1912 (171), *72*, 155.

Funk (*C.*), *Lyle*, *Mc. Caskey*. — The nutritive value of yeast, polished rice and white bread as determinated by experiments on man, 1916 (94), *27*, 173.

Giorgi (*E.*). — Epidemic scurvy (Pediatria Napoli), *29*, 66.

Glanzmann (*E.*). — Die biologische Bedentung der Vitamine fur die Kinderheilkunde, 1922 (158), n° 3, 57 et n° 4, 84.

Godlewski (*H.*). — Carence partielle et préscorbut, 1921 (139), 682.

Green (*H. H.*), *Viljoen* (*P. R.*). -- Contribution to the study of deficiency disease in special reference to the Lamziekte problem in S. Africa, 3e et 4e Rapp. Div. Vet. Res. Dept. Agr. U. S. Africa, 1918.

Greig (*E. D. W.*). — The sprouting capacity of grains issue das rations to troops, 1916 (86), *4*, 818.

Halliburton (*W. E.*), *Hopkins* (*F. G.*), *Harden A.* — Physiologie et ravitaillement national. Vitamines et facteurs alimentaires inconnus mais essentiels, 1919 (Constable et Cie), Londres.

Hamett. — The effect of the maternal ingestion of dessiccated placenta upon the rate of growth fed infants, 1918 (94), *36*, 569.

Hehir. — Beriberi, 1919 (183), *15*, 212.

Heiser (*V. G.*). — Practical experiences with beriberi and unpolished rice in the Philippines, 1911 (184), *6 B*, 229.

Herzog. — Beriberi in the Japanese army during the late war., 1906 (184), *1*, 169.

Hess (*A. F.*), *Fish*. — Infantile scurvy. Its influence on growth, 1915 (181), *13*, 50 ; 1916 (24), *12*, 152.

Hess (*A.F.*). — Cardio-respiratory involvement in infantile scurvy, 1916 (181), *14*, 4.
— Infantile scurvy. The therapeutic value of yeast and wheat embryo, 1916 (181), *13*, 145; 1917 (181), *13*, 98.
— Infantile scurvy. A study of its pathogenesis, 1917 (24), *14*. 189.
— Subacute and latent scurvy, 1917 (89), *68*, 235.
Hess (*A.F.*), *Killian* (*J.A.*). — Chemistry of the blood in infantile scurvy, 1918 (181), *16*, 43.
Hess (*A.F.*). — Newer aspects of some nutritional disorders, 1920 (89), *76*, 693.
— Role of antiscorbutic in our dietary, 1918 (89), *71*, 941.
Heubner (*O.*). — Ueber die Barlowsche Krankheit, 1903 (122), *40*, 285.
Highet. — Beriberi in Siam, 1910 (184), *5 B*, 73.
Holst (*A.*). — Cause du béribéri sur les navires norvégiens, 1918 (65), *81*, 56.
Hoobler (*B.R.*). — Problems connected with the collection and production of human milk, 1917 (89), *69*, 421.
— The effect on human milk production of diets containing various forms and quantity of protein, 1917 (24), *14*, 105.
Hopkins (*F. G.*). — Conséquences des dernières acquisitions de la science pour la pratique médicale, et la détermination des besoins nutritifs du corps, 1921 (123), 1.
Howe (*P.R.*). — Scorbutic diets and teeth, 1920 (71), *62*, 1701.
— Dental caries, 1921 (71), *62*, 921.
— Food accessory factors in relation to teeth, 1920 (102), *12*, 482.
Hutchinson (*H. S.*), *Patil* (*P. T.*). — Etude préliminaire de l'étiologie de l'ostéomalacie dans la ville de Bombay, 1921 (82), *95*, 241.
Jaffa (*M. E.*). — Further investigations among fruitarians, 1903. U. S. Dept. Agric. Off. Exper. St. Bull., 132.
Knopfelmacher (*W.*). — Avitaminosen im Kindesalter, 1921 (167), *34*, 460.
Koch (*W.*). — Der jetzige Stand der Pathologie und Pathogenese der Barlowschen Krankheit und des Skorbuts, 1921 (72), *47*, 749.
Kohman (*E. A.*). — A preliminary note on the experimental production of edema as related to « war dropsy », 1919 (181), *16*, 121.
Larson (*J. H.*). — Butter fat and growth of children, 1920 (35), *37*, 610.

Leggate (*A. R.*). — Cas de beriberi observé sur des chinois en France, 1920 (77), *24*, 32.

Lind (*J.*). — An essai on diseases incidental to europeans in hot climates. Londres.

Marriott, Mc Kim. — The artificial feeding of athreptic infants, 1919 (89), *73*, 1173.

Martinez (*F.-F.*). — Le premier cas de beriberi dans la péninsule ibérique, 1920 (32), *73*, 299.

Mayer (*M. B.*). — Œdème et hydropisie de guerre, 1920 (89), *74*, 934.

Mc Carrison (*R.*). — Faulty food in relation to gastro-intestinal disorders, 1922 (89), *78*, 1 ; 1922 (123), 259.

Mc Clendon (*J. F.*). — Nutrition and public health with special reference to vitamines, 1920 (26), *159*, 477.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Pitz.* — The vegetarian diet in light of our present knowledje of nutrition, 1916 (186), *41*, 333.

Mellanby (*E.*). — Vitamines and infant feeding, 1920 (142), *13*, 57 ; 1920 (123), 856.

Mendoza Guazon (*N. P.*). — Study of the anatomicopathologic lesions in one thousand Filipino children under five years, 1917 (184), *12 B*, 51.

Meysenbug (*L. V.*). — Spasmophilie et vitamines, 1920 (24), *20*, 206.

Morse (*J. L.*). — A resume of the literature of infantile scurvy during the past two years, 1920 (54), *182*, 428.

Mouriquand (*G.*). — Indications cliniques et diététiques tirées de l'étude expérimentale du scorbut, 1921 (186), *18*, 92.

— Sur l'action eutrophique de l'aliment frais, 1921 (139), *29*, 833.

Murlin (*J. B.*). — Nécessité de rechercher l'effet sur la teneur des aliments en vitamines des manipulations qu'ils subissent dans le commerce et le ménage, 1921 (102), *13*, 389.

Neumann (*H.*). — Bemerkungen zur Barlow'schen Krankheit, 1902 (72), 647.

Nixon (*J. A.*). — « Hydropisie de la faim », conséquence d'une alimentation carencée, 1920 (52), *37*, 137.

Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*), *Wasson* (*J. B.*). — Opthalmia and diet, 1921 (89), *76*, 905.

Padua (*R. G.*). — Cystolithiasis among Filipinos and dietetic deficiency, 1919 (184), *14*, 481.

Richard (*W. F.*), *Mackinnon* (*W. D.*). — Scurvy among adults in Glasgow, 1920 (82), *12*, 336.

Ross (*J. G.*). — Kératomalacie d'origine alimentaire, 1921 (24), *22*, 232.

Sauer (*L. W.*). — Powdered protein milk as a prophylactic food for young infants, 1922 (35), *39*, 1.

Segawa (*N.*). — Experimental infantile scurvy, 1918 (162), *12*, n° 20.

Shibayama. — Some observations concerning beriberi. 1910 (184), *5 B*, 123.

Sprawson (*C. A.*). — Béribéri chez les troupes d'occupation de la Mésopotamie, 1920 (143), *13*, 337.

Stefansson (*V.*). — Observations on three cases of scurvy, 1918 (89), *71*, 1715.

Stevenson (*A. G.*). — Etiology of an outbreak in scurvy in North Russia (90), *35*, 218.

Strong (*R. P.*), *Crowell* (*B. C.*). — The etiology of beriberi, 1912 (184), *7 B*, 271.

Talbot (*E. S.*). — Dernières recherches sur la gingivite interstitielle, 1921 (71), *63*, 795.

Utheim (*K.*). — Etude du métabolisme des enfants atteints de troubles chroniques de la nutrition (athrepsie), 1921, (24), *22*, 329.

Variot (*G.*). — L'emploi du lait condensé dans l'alimentation des enfants, 1922 (60), *46*, 858.

Wason (*I.*). — Ophtalmia associated with a dietary deficiency in fat soluble vitamine A, 1921 (89), *76*, 908.

Wells (*A. H.*). — Préparation de l'extrait de son de riz (tiki-tiki) pour le traitement du béribéri, 1921 (184), *19*, 67.

Weston (*W.*). — Some southern feeding problems, 1922 (35), *39*, 222.

Willcox (*W. H.*). — Traitement et guérison des maladies dues à des aliments carencés, scorbut et béribérie, 1920 (53), 73.

Williams (*R. R.*), *Saleeby*. — Experimental treatement of human beriberi with constituents of rice polishings, 1915 (184), *10 B*, 99.

Wyard (*S.*). — The treatement of malignant diseases by a diet free from fat soluble vitamin A, 1922 (123), 340.

Zilva (*S. S.*), *Still* (*G. F.*) — Orbital hemorrhage with protopsis in scurvy, 1920 (123), 1008.

TRAVAUX DIVERS

Anrep (*G. V.*). — The influence of the vagus on pancreatic secretion, 1916 (111), *50*, 421.

Aron (*H.*). — Besoins alimentaires déficitaires, 1920 (122), *57*, 773.

Aron (*H.*), *Gralka*. — Facteurs alimentaires accessoires. Remarquable valeur alimentaire des différentes graisses, 1921 (64), *115*, 118.

Auer (*A.*). — Etudes nouvelles sur les insuffisances alimentaires qualitatives, 1919 (62), *93*, 1.

Burge (*W. E.*), *Neill* (*A. J.*). — The effect of starvation on the catalase content of the tissues, 1917 (186), *43*, 58.

Burge (*W. E.*), *Kennedy* (*J.*), *Neill* (*A. J.*). — The effet of thyroid feeding on the catalase content of the tissues, 1917 (186), *43*, 433.

Burge (*W. E.*). — The effect of adrenalin, desiccated thyroid and certain inorganic salts on catalase production, 1919 (186), *50*, 165.

Burnett (*T. C.*). — The activation of muscle catalase by liver. 1918 (186), *46*, 63.

Campus (*A.*). — Strictly exogenous substances necessary to the animal organism., 1921 in (177), *16*, 3112.

Cannon (*W. B.*), *Mc Keen*, *Cattell*. — Studies on the conditions of activity in endocrine glands. The secretory innervation of the thyroid gland., 1916 (186), *41*, 58.

Chapin (*H. D.*). — Do calories measure the value of food, 1919 (89), *73*, 1911.

Cooper (*E. A.*). — The nutritional importance of the presence in dietaries of minute amounts of accessory substances, 1913 (53), 722.

Drummond (*J. C.*). — A comparative study of tumour and normal tissues growth., 1917 (178), *11*, 325.

— Nutrition on diets practically devoid of fats, 1920 (111), *54*, XXX proc. et 1921 (123), 698.

— The nomenclature of the so-called accessory food factors, 1920 (178), *14*, 660.

Effront (*J.*). — La croissance des cellules et sa relation avec la production de diastases, 1920 (155), 194.

Emmett (*A. D.*), *Luros* (*G. O.*). — Is lactalbumin a complete protein for growth, 1919 (94), *38*, 147.

Emmett (*A. D.*), *Mc Kim*. — The value of the yeast vitamine factors as a supplement to rice diet., 1917 (94), *32*, 409.

Fitch (*W. E.*). — Nécessité de la présence des vitamines dans l'alimentation. Le rôle qu'elles jouent dans le métabolisme pendant la croissance, 1921 (31), *13*, 369.

Funk (*C.*). — The antiberiberi viamine, 1921 (106), *13*, 1100.

— What is a vitamine and vitamines a new factor in nutrition, 1916 (89), *66*, 1650.

Garibaldi (*A.*) — Insuffisance thyroïdienne expérimentale et immunité, 1923. Thèse de Paris.

Cuisaburo (*T.*). — Feeding experiments with dietary in which tyrosine is reduced to a minimum, 1916 (178), *10*, 382.

Hart (*C.*), *Lessing*. — Der skorbut der Kleinen Kinder, 1913. Stuttgart.

Hart (*E. B.*), *Mc Collum* (*E. V.*). — The influence on growth of ration restricted to corn or wheat grain, 1914 (94), *19*, 373.

Hart (*E. B.*), *Steenbock* (*H.*). — Maintenance and reproduction value of some potein mixtures, 1919 (94), *38*, 267.

Hawk (*P. B.*), *Smith* (*C. A.*), *Holder* (*R. C.*). — Bakers yeast as a food for man, 1919 (186), *48*, 199.

Hawk (*P. B.*), *Fishback* (*H. R.*), *Bergeim* (*O.*). — Compressed yeast as a food for the growing organism, 1919 (186), *48*, 211.

Hawk (*P. B.*), *Smith* (*C. A.*), *Bergeim* (*O.*). — The nutritive value of yeast in bread, 1921 (186), *56*, 33.

— Addition de levure au régime lacté, 1921 (181), *18*, 138.

Hehir (*P.*). — Beriberi and scurvy, 1919 (86), *44*, 79.

Hess (*A. F.*), *Unger* (*L. J.*). — Report of an antiscorbutic for intravenous use, 1918 (181), *15*, 141.

Hewer (*E.*). — The functional connection between the suprarenal cortex and other gland of internal secretion in rats, 1920 (111), *53*, XCVII proc.

Hindhehe (*M.*). — Minimum de graisses, 1920 (153), *39*, 78.

Hirotoshi Hashimoto. — The effect of thyroid feeding in rats upon the secretory action of the pancreas, 1922 (186), *60*, 357.

Hogan. — The nutritive properties of corn., 1916 (94), 27.

— The nutritive properties of Kaffir-corn., 1918 (94), *33*, 151.

Howe (*P. R.*). — Influence des vitamines sur la dentition, 1921 (59), 9, 308.

Issoglio (*G.*). — Composition chimique des riz naturel et poli italiens, 1918 (3), *53*, 731.

Izume (*S.*). — Cholic acid poisoning, 1920 (118), *41*, 225.

Jackson (*F. G.*), *Harley* (*V.*). — An experimental inquiry into scurvy, 1900 (142), *67*, 250 et (123), 1184.

Kohman (*E. A.*). — The experimental production of œdema as related to protein deficiency, 1920 (186), *51*, 175 et 378.

Kuriyama (*S.*). — The influence of thyroid feeding upon carbonhydrate metabolism, 1917 (186), *43*, 481.

Laguesse. — Sur la variabilité de la glande endocrine du pancréas et ses conséquences pathologiques, 1920, Scalpel, *73*, 85.

La Mer (*V. K.*). — Nos connaissances sur la nutrition et la préparation des aliments, 1921 (13), *16*, 7, 15 et 31.

Lane-Clayton (*J. E.*). — Milk and it hygienic relations, 1916. London, N.-Y., Bombay, Calcutta.

Leupold (*E.*). — Die bedentung der Thymus für die Eutwicklung der Mannlichen Keimdrusen, 1920 (56), *67*, 477.

Long (*J. A.*), *Evans* (*H. M.*). — Physiologie et reproduction du rat, 1920 (37), *18*, 241.

Luzzato (*R.*). — Importance of the vitamins in the pharmacotherapic action of medical plants and drugs, 1921 (63), *8* 279.

Macallum (*A. B.*). — Vitamines et croissance des jeunes animaux, 1920 (146), *12*, 175.

Marconi (*P*). — Atrophie testiculaire par lésions nerveuses, 1923 (69), *88*, 356.

Masson (*P.*), *Regaud* (*G.*). — Apparition et pullulation de microbes dans le tissu lymphoïde de l'appendice cæcal du lapin au cours du développement, 1919 (69), *82*, 30.

— Sur la manière dont pénètrent les microbes de la cavité intestinale dans l'épithélium de revêtement des follicules lyphoïdes, chez le lapin, 1919 (69), *82*, 144.

Mattill (*H. A.*), *Conklin* (*R. L.*). — The nutritive properties of milk with special reference to reproduction, 1920 (94), *44*, 137.

Mc Carrison (*R.*). — Fats in relation to the genesis of goitre, 1922 (53), 178.

Mc Collum (*E. V.*). — The value of the proteins of the cereals grains and milk for growth in the pig and the influence of the plane of protein intake on growth, 1914 (94), *19*, 323.

Mc Collum (*E. V.*), *Davis* (*M.*). — The influence of the plane of protein intake in growth, 1915 (94), *20*, 415.

— The influence of the composition and amount of mineral content of the ration on growth and reproduction, 1915 (94), *21*, 615.

— The nature of the dietary deficiences of rice, 1915 (94), *23*, 181.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Pitz.* — The nature of the dietary deficiences of the wheat embryo, 1916 (94), *25*, 105.

— The dietary deficiences of the maize kernel, 1916 (94), *28*, 153,

— The effect of feeding the proteins of the wheat kernel at different planes of intake, 1916 (94), *28*, 121.

— Is lysine the limiting amino acid in proteins of wheat, maize and oats, 1916 (94), *28*, 483.

— The nature of the dietary deficiences of the oat kernel, 1917 (94), *29*, 341.

— The dietary deficiencies of the white bean, 1917 (94), *29*, 521.

— The supplementary dietary relation between leaves and seed as contrasted with combinations of seed with seed, 1917, (94), *30*, 13.

Mc Collum (*E. V.*). — L'industrie laitière et le bien-être de l'homme, 1919 (85), *57*, 1033.

Mc Collum (*E. V.*), *Simmonds* (*N.*), *Parsons* (*H. T.*). — Supplementary protein values in foods 1921 (94), 111-248.

Mendel, *Fine.* — The utilisation of the proteins of wheat, barley, corn, legumes and extractive free milk powder, 1911 (94), *10*, 303, 309, 345, 433 et *11*, 5.

Mitchell (*H.*), *Mendel* (*L. B.*). — The choice between adequate and inadequate diet as made by rats and mice, 1921 (186), 211.

Mitchel (*H. S.*). — Feeding experiments on the substitution of protein by definite mixtures of isolated amino acids 1916 (94), *26*, 231.

Miller (*H. G.*). — Influence of potassium on urinary sodium and chlorine excretion Potassium in its relation to the growth young rats, 1923 (94), *55*, 45, 61.

Moore (*B.*). — Photosynthetic processes in the air upon the land and in the sea on relation to the origin and continuance of life on the earth, 1921 (96), *119*, 1555.

Moulton. — The availability of the energy of foods for growth, 1917 (94), *31*, 389.

Osbornè (*T. B.*), *Mendel* (*L. B.*). — The role of glianin in nutrition, 1912 (94), *12*, 473.

— Maintenance experiments with isolated protein, 1913 (94), *13*, 233.

— The relation of growth to the chemical constituents of the diet, 1913 (94), *15*, 311.

— Amino acids in nutrition, 1914 (94), *17*, 325.

— Nutritive properties of the maize kernel, 1914 (94), *18*, 1.

— The contribution of bacteria to the feces after feeding diets free from indigestible compenents, 1914 (94), *18*, 177.
— The comparative nutritive value of certain proteins and the problem of the protein minimum, 1915, *20*, 351.
— Protein minima for maintenance, 1915 (94), *22*, 241.
— The resumption of growth after long continued failure to grow, 1916 (94), *24*, 37.
— The amino acid minimum far maintenance and growth as exemplified by further experiments with lysine and tryptophane, 1916 (94), *25*, 1.
— A quantitative comparaison of casein lactalbumine and edestine for growth and maintenance, 1916 (94), *26*, 1.
— The effect of the amino acid content of the diet upon the growth of chickens, 1916 (94), *26*, 293.
— The relative value of certain protein and protein concentrated as supplement to corn gluten, 1917 (94), *29*, 62.
— The use of soy-bean as food, 1917, (94), *32*, 319.
— The inorganic elements in nutrition 1918 (94), *34*, 131.
Osborne (*T. B.*), *Wakeman* (*A*). — The proteins of cow's milk 1918, (94), *33*, 7.
Osborne (*T. B.*), *Mendel* (*L. H*). — Nutritive factors in plant tissues. The protein factor in the seds of cereals, 1918 (94), *34*, 521.
— The choice between an adequate an inadequate diet as made by rats, 1918 (94), *35*, 19.
— A method of expressing numerically the growth promoting value of proteins, 1919 (94), *37*, 223.
— The nutritive value of the wheat kernel and its mealing products, 1919 (94), *37*, 557.
— The nutritive value of yeastprotein, 1919 (94), *38*, 223.
— Nutritive value of the proteins of the barley, oats, rye and wheat kernel, 1920 (94), *41*, 275.
— Skimmed milk as a supplement to corn in feeding, 1920 (94), *44*, 1.
— Growth on diets poor in true fats, 1920 (94), *45*, 145.
— Does growth require preformed carbonhydrate in the diet? 1921 (181), *18*, 136.
— Growth on diets containing more than ninety per cent of protein, 1921 (181), *18*, 167.
— Quelques caractéristiques d'ordre chimique de l'alimentation, 1922 (59), *10*, 5.
Pincussen (*L. V.*). — The influence of ilumination on the metabolism of carbonhydrate, 1922 (122), *1*, 174.

Paine (*S. J.*). — The permeability of the yeast cells, 1911 (142), *84 B*, 289.

Ramoino (*P.*). — Contributio alla conoscenza delle cause del maidismo sperimentale, 1922 (17), *32*, 201.

Randoin (*Mme L.*). — Nutrition minérale et alimentation, 1921 (59), *9*, 171.

Ranwek (*F.*). — New theories on the value of foods in relation to the repression of fraud, 1920 (112), *2*, 537.

Robertson (*T. B.*). — Experimental studies on growth, 1916 (94), *24*, *25* et *26*.

Robertson (*T. B.*). — Ray. Studies on growth, 1919 (94), *37* et 1920 (94), *37* et *44*.

Roger (*H.*). — Etat actuel de nos connaissances sur les ferments, 1919 (139), *27*, 74.

Sherman (*H. C.*), *Wheeler*, *Yates*. — Experiments on the nutritive value of maize protein and on P and Ca, 1918 (94), *34*, 383.

Sherman (*H. C.*), *Winter*. — Efficiency of maize protein in adult human nutrition, 1918 (94), *35*, 301.

Sherman (*H. C.*), *Winters*, *Phillippe*. — The efficiency of oat protein in adult human nutrition, 1919 (94), *39*, 53.

Simmonds (*N.*)., *Parsons*. — Supplementary relationship between the proteins of certain seeds, 1919 (94), *37*, 155.

Steep (*W.*). — Expériences d'alimentation sans graisses chez le rat et le chien, 1919 (169), *69*, 495.

Siperstein (*D. M.*). — Inanition and the testis in the albino rat, 1921 (37), *20*, 4.

Stewart (*C. A.*). — Variation par rapport au poids de la naissance du poids des différentes parties et organes du rat blanc sousalimenté, 1919 (186), *48*, 67.

— Variations relatives des différentes parties et organes du jeune rat à des différentes périodes, 1920 (99), *25*, 301.

Thomas. — Biological value of nitrogenous substances in different foods, 1909 (2), 219, 302.

Vincent (*S.*), *Hollenberg* (*M. S.*). — Changes in the adrenal bodies and the thyroid resulting from inanition, 1920 (111), *54*, LXIX proc.

Vincent (*S.*). — The effect of inanition upon the adrenal bodies, 1920 (75), 408.

Vægtlin (*C.*), *White* (*G. F.*). — Can adenine acquire antineuritie properties, 1916 (115), *9*, 155.

Watterman (*H. C.*), *Johns* (*C. O.*), *Jones* (*D. B.*), *Conphaseolin*. — A new globulin from the navy bean (Phaseolus vulgaris), 1923 (94), *55*, 93.

Wells, Ewing. — Cotton seed meal as an imcomplete food, 1916 (94), 27, 15.

Wilcock (*E. G.*), *Hopkins* (*F. G.*). — The importance of individual amino acids in diets, 1906 (111), 35, 38.

Wyard (*S.*). — Treatement of malignant disease by a diet free from vitamin A, 1922 (123), 840.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 7
CHAPITRE PREMIER. — *Considérations générales*. 9
CHAPITRE II. — *Etude critique des règles qui devaient présider systhématiquement à l'établissement des expériences sur l'avitaminose et technique de ces expériences*. 19
1° Choix et préparation des animaux avant l'expérience. 20
2° Conditions de vie des animaux 22
3° Différents points de vue auxquels on peut envisager l'étude des vitamines. 23
4° Examen des animaux pendant les expériences et façon de les nourrir. 26
5° Remarques concernant la nourriture. 27
6° Technique de la préparation d'aliments dépourvus de vitamines: 29
A) Par les solvants. 29
Protéines 31
Hydrates de carbone 35
Graisses 36
Mélange de sels 37
Aliments agissant par leur volume 39
B) Par les agents physiques et chimiques. 39
Conditions qui font varier l'action des agents physico-chimiques sur les vitamines. 40
Importance des animaux employés comme critérium de la destruction des vitamines. 43
CHAPITRE III. — *Besoins en vitamines dans l'échelle des êtres vivants*. 48
Besoins en vitamines des organismes végétaux. . . 49
1° *Bactéries* 50
1° Bactéries saprophytes 53
Bactéries nitrifiantes 53
Autres bactéries saprophytes 55
2° Bactéries pathogènes. 56
B. de Pfeiffer. 57
Méningocoque 59

Pneumocoque. 61
Streptocoque. 62
Gonocoque. 64
Autres bactéries pathogènes 65
2° *Champignons* 71
1° Blastomycètes 71
Saccharomyces. 71
2° Shizomycètes. 76
Sclérotinia cinéria. 76
Phlycomyces nileus. 78
Amylomucor 79
3° *Plantes supérieures*. 87
Besoins en vitamines des organismes animaux 92
1° *Protozoaires*. 92
1° Amibes 92
Ameba limax. 92
2° Infusoires 92
Ciliés 92
Flagellés 94
2° *Vers* 96
Anguillula aceti 96
3° *Insectes*. 96
4° *Batraciens*. 99
5° *Poissons*. 100
6° *Oiseaux*. 102
1° Pigeons 102
2° Poulets 120
7° *Mammifères*. 123
1° Chien et chat 123
2° Cobaye 128
3° Lapin 139
4° Rat blanc et souris. 149
5° Autres Mammifères. 154
Chapitre IV. — *Anatomopathologie et physiopathologie de l'avitaminose*. 158
1° Anatomopathologie de l'avitaminose. 158
1° Avitaminose A. 158
2° Avitaminose B 161
3° Avitaminose C. 169
2° Physiopathologie de l'Avitaminose. 175
Modifications du métabolisme et de l'activité diastasique des tissus et des sécrétions des glandes digestives. 176
Modifications du métabolisme des hydrates de carbone,

des graisses, des protéines et des sels. Quotient respiratoire 178
Modifications des sécrétions externes et de l'absorption intestinale 181
Troubles nerveux dans l'avitaminose 182
Modifications des éléments figurés du sang des organes hématopoiétiques 183
Modifications physico-chimiques du sang 185
Vitamines et immunité 186
Excrétion des vitamines 188
CHAPITRE V. — *Pathogénie de l'avitaminose* 190
Modifications pondérales des organes chez le pigeon au cours de l'avitaminose B et étude critique de leur interprétation 193
Modifications pondérales des organes chez le cobaye au cours du scorbut et étude critique de leur interprétation 207
Etude critique des hypothèses sur le rôle et le mode d'action des vitamines 214
Hypothèses sur le mode d'action des vitamines 219
Hypothèse personnelle 223
Reproduction des symptômes de l'avitaminose chez des animaux non avitaminés 227
Possibilité de guérison passagère des symptômes de l'avitaminose par d'autres moyens que l'administration de vitamines 231
Quelques précisions sur le mécanisme de production des troubles de l'avitaminose 236
CHAPITRE VI. — *Différence de résistance des animaux supérieurs aux diverses avitaminoses* 244
Notion de la réserve de l'organisme en vitamines 246
Etude spéciale de la résistance du lapin à l'avitaminose . 250
Particularités du système nerveux organo-végétatif du lapin 250
Possibilité d'élaboration de vitamines dans l'intestin du lapin 252
Origine des bactéries du tissu lymphoïde appendiculaire . 255
Caractères biologiques et différentiels de ces bactéries . . 255
Essai de suppression du mécanisme de résistance du lapin à l'avitaminose dû à la présence des bactéries intestinales 261
CONCLUSIONS 267
Index bibliographique 269

Imprimerie Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 5899-23

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Ration alimentaire en fonction de la grandeur du corps.

Gommes et mucilages : formation et rôle physiologique.

VU ET APPROUVÉ :
Paris, le 8 mai 1923
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
M. MOLLIARD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL